FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roger NATIVELLE

DE L'INSTITUT PASTEUR

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 1er Juillet 1898, à Vire (Calvados).

UN BACILLE DES GANGRÈNES CUTANÉES

PRÉSIDENT : M. ACHARD, Professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1930 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Roger NATIVELLE

DE L'INSTITUT PASTEUR

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né le 1er Juillet 1898, à Vire (Calvados).

UN BACILLE DES GANGRÈNES CUTANÉES

PRÉSIDENT : M. ACHARD, Professeur.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL

1, RUE CASSETTE, 1

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Le Doyen . . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNEO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	MAURICE VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	LOEPER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	MENETRIER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiatrie.
	BINET	Physiologie.
	AUBERTIN	Pathologie médicale.
	BENARD (Henri)	Pathologie médicale.
	BLANCHETIERE	Chimie biologique.
	BROCQ	Pathologie chirurgicale.
	BRULÉ	Pathologie médicale.
	CADENAT	Pathologie chirurgicale.
	CATHALA	Pathologie médicale.
	CHABROL	Pathologie médicale.
	CHEVALLIER	Pathologie médicale.
	DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
	DOGNON	Physique.
	DONZELOT	Pathologie médicale.
	ECALLE	Obstétrique.
	FEY	Urologie.
	GARNIER	Pathologie expérimentale.
	GASTINEL	Bactériologie.
	GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
	GIROUD	Histologie.
	HARVIER	Pathologie médicale.
	HOVELACQUE	Anatomie.
	HUTINEL	Pathologie médicale.
	JOANNON	Hygiène.
	JOYEUX	Parasitologie.
	LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
	LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
	LEROUX	Anatomie pathologique.
	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
	LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
	LIAN	Pathologie médicale.
	MERCIER (Fernand)	Pharmacologie.
	MILLOT	Histologie.
	MONDOR	Pathologie chirurgicale.
	MOREAU	Pathologie médicale.
	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
	MOURE	Pathologie chirurgicale.
	MULON	Histologie.
	OBERLING	Anatomie pathologique.
	OLIVIER	Anatomie.
	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
	PORTES	Obstétrique.
	QUENU	Pathologie chirurgicale.
	RICHET	Physiologie.
	SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
	VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
	VAUDESCAL	Obstétrique.
	VELTER	Ophtalmologie.
	VERNE	Histologie.
	VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BUSQUET. . . . Pharmacologie.
GUENIOT. . . . Obstétrique.
LEQUEUX. . . . Obstétrique.
MM. NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
RETTERER . . . . . Histologie.
ZIMMERN . . . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

Clinique médicale.

MM. ABRAMI.
CHIRAY.
DEBRE.
DUVOIR.
MM. FIESSINGER.
LAIGNEL-LAVASTINE.
LERY.

Clinique chirurgicale.

MM. AUVRAY.
BASSET.
CHEVASSU.
HEITZ-BOYER.
MATHIEU.
MM. MOCQUOT.
PROUST.
SCHWARTZ.
LE LORIER.

Clinique obstétricale.

M. LEVY-SOLAL.
M. METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire. . . . . Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY . . . . . Stomatologie.
CHAILLEY-BERT. . . . . Education physique.
LEDOUX-LEBARD . . . . . Radiologie clinique.
WEIL-HALLE . . . . . Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. ACHARD

MEMBRE DE L'INSTITUT
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ
MÉDECIN DES HÔPITAUX

Témoignage de respectueux attachement et de profonde reconnaissance pour son précieux enseignement, et pour l'honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

qui a inspiré ce travail et m'a guidé de ses précieux conseils.

Témoignage de respectueuse gratitude.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR WEINBERG

DE L'INSTITUT PASTEUR

qui a bien voulu m'accueillir dans son laboratoire; en hommage de ma sincère reconnaissance.

A MES MAITRES

MONSIEUR LE DOCTEUR L. TIXIER

MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE LA CHARITÉ

MONSIEUR LE DOCTEUR H. DUFOUR

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

MONSIEUR LE DOCTEUR TRÉMOLIÈRES

MÉDECIN DE L'HÔPITAL BOUCICAUT

MONSIEUR LE DOCTEUR L. RIVET

MÉDECIN DE L'HÔPITAL LARIBOISIÈRE

Témoignage de gratitude et de respectueux attachement.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE DE CAEN

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

1921. — Monsieur le Docteur SAUVÉ.
1921. — Monsieur le Docteur MICHEL.
1922. — Monsieur le Docteur TRÉMOLIÈRES.
1923. — Monsieur le Docteur GUINON (*in memoriam*).
1923. — Monsieur le Docteur MILIAN.

INTERNAT PROVISOIRE

1924. — Monsieur le Docteur TIXIER.
1925. — Monsieur le Docteur ROUBINOVITCH.

INTERNAT

1926. — Monsieur le Docteur LAFFITTE.
1927 — Monsieur le Docteur DUFOUR.
1927. — Monsieur le Docteur TRÉMOLIÈRES.
1928. — Monsieur le Professeur ACHARD.
1928. — Monsieur le Docteur RIVET.
1929. — Monsieur le Docteur MILIAN.

A Messieurs les Professeurs agrégés HARVIER et MOREAU.

A Messieurs les Docteurs PISSAVY,
ROUILLARD, LECHELLE, de GENNES, BRAINE,
J.-C. BLOCH.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

Messieurs WEINBERG et LEGROUX

A Monsieur le Docteur RAVAUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

A Monsieur le Docteur LOUSTE

MÉDECIN DE L'HÔPITAL SAINT-LOUIS

qui m'ont accueilli dans leurs services et guidé dans l'étude des gangrènes cutanées.

A Messieurs GIROUD, PRÉVOT et DAVESNE

DE L'INSTITUT PASTEUR

qui m'ont aidé de leurs précieux conseils.

UN BACILLE
DES GANGRÈNES CUTANÉES

INTRODUCTION

Les gangrènes cutanées, confondues autrefois en une seule et même description, revêtent en réalité des caractères assez différents pour permettre d'individualiser des formes anatomo-cliniques diverses. Depuis longtemps déjà une distinction fondamentale a été établie entre les gangrènes avec mortification simple des tissus et les gangrènes avec putréfaction ; mais il faut également distinguer les gangrènes strictement cutanées des gangrènes étendues, profondes, dans lesquelles la lésion de la peau ne constitue qu'un élément surajouté, d'importance secondaire. Ces dernières sont maintenant bien connues, elles sont liées dans la majorité des cas à la présence de germes anaérobies, comme l'ont montré MM. Weinberg et Seguin dans leur traité des plaies de guerre; elles ont tendance à s'étendre surtout vers la profondeur; elles sont graves localement par les délabrements qu'elles occasionnent, et elles sont graves surtout au point de vue général par l'action de leurs toxines fréquemment mortelles.

Les gangrènes strictement cutanées, au contraire, ont une évolution bien différente ; elles peuvent s'étendre indéfiniment

en surface, mais pas en profondeur; habituellement le processus de mortification s'arrête au tissu cellulaire sous-cutané et respecte presque intégralement le plan musculaire et ses aponévroses de revêtement. Les lésions anatomiques peuvent en rester au stade de mortification simple sous forme d'escarres sèches se limitant et s'éliminant plus ou moins rapidement, mais elles peuvent aussi prendre un caractère putride, tout en restant strictement cutanées, et s'étendre à distance, parfois même en des régions très éloignées de la lésion initiale, sans intéresser, d'une façon appréciable, les plans sous-jacents. Ce sont ces gangrènes que nous avons étudiées spécialement ; mais nous avons éliminé systématiquement les gangrènes liées à des causes connues : traumatisme, processus escarrotiques relevant de l'action caustique d'agents physiques ou chimiques, gangrènes liées à la suppression de l'afflux sanguin par artérite ou embolie ; nous avons limité notre étude aux gangrènes infectieuses.

Ces gangrènes infectieuses se présentent sous deux grands types : les gangrènes primitives, les gangrènes secondaires. Celles-ci se voient surtout à la suite de lésions ulcéreuses, bulleuses ou même parfois simplement érythémateuses. Quant aux gangrènes primitives, elles se présentent en clinique sous des types très différents : tantôt limitées et peu extensives, tantôt très étendues et même disséminées, elles s'observent chez l'adulte et chez l'enfant, chez qui elles ont été décrites sous les noms les plus divers : gangrène multiple cachectique de la peau (O. Simon et Eichhof), dermatite gangréneuse des enfants, varicelle gangréneuse, ecthyma gangréneux, urticaire gangréneuse, purpura fulminans, gangrène infectieuse disséminée de la peau. Ces gangrènes primitives sont de pathogénie très obscure. Les uns attribuent un rôle prédominant à des troubles trophiques, d'autres à des lésions d'artérite ou d'artériolite, d'autres encore au système nerveux, aux maladies dyscrasiques ou endocriniennes.

La plupart reconnaissent maintenant une origine purement infectieuse ; mais l'accord est loin d'être réalisé au point de vue bactériologique. Si le streptocoque est incriminé le plus fréquemment, l'association fuso-spirillaire paraît capitale à certains auteurs; le *B. coli*, le *B. proteus vulgaris*, le B. pyo-

cyanique, un bacille diphtéroïde ont été tour à tour mis en cause. Les microbes anaérobies, en particulier le *B. perfringens* et le *B. racemosus*, ont été signalés dans quelques cas.

Tous ces germes peuvent en effet être mis en évidence dans de nombreuses lésions analogues, mais aucun d'eux ne peut, à l'état de pureté, reproduire d'escarre sur l'animal.

En étudiant ces gangrènes cutanées, M. Milian fut frappé de la fréquence extrême d'un bacille aérobie ne conservant pas la coloration de Gram, avec lequel il est possible de reproduire, à l'aide de cultures pures, des lésions gangréneuses sur les animaux usuels de laboratoire : lapin, cobaye.

Parfois même ce germe peut passer dans le sang et provoquer une septicémie mortelle.

A son instigation, nous avons recherché systématiquement ce bacille dans de nombreux processus gangréneux cutanés. Nous sommes parvenu à l'isoler dans 14 cas de gangrène cutanée et à reproduire à chaque fois, sur le lapin ou le cobaye, des lésions gangréneuses cutanées sèches caractérisées par des escarres plus ou moins vastes, soit d'emblée, soit après un passage sur l'animal.

HISTORIQUE

Les gangrènes cutanées, par leur apparition soudaine, leur extension rapide, leur étiologie obscure, ont suscité de tous temps l'attention des bactériologistes. Deux types de gangrènes surtout ont été étudiés : les gangrènes primitives de la peau disséminées et les gangrènes génitales. Dans ces deux types de lésions, en effet, il n'existe pour ainsi dire pas de lésions artérielles : ces gangrènes apparaissent comme primitives d'emblée entourées d'un ensemble de signes généraux plus ou moins intenses qui signent la nature vraisemblablement infectieuse de ces processus nécrotiques. Aussi a-t-on cherché à déceler les germes capables de provoquer ces lésions.

Comme dans de nombreuses autres lésions infectieuses, le rôle du streptocoque a pu paraître capital; il est en effet d'une fréquence extrême : nous l'avons trouvé dans tous les cas étudiés; mais, s'il peut entretenir ou même provoquer des suppurations étendues et durables, il semble incapable de reproduire à lui seul la gangrène : toutes les recherches expérimentales faites dans ce but sont restées négatives. Carle, à propos de gangrènes multiples et primitives de la peau, incrimine un streptocoque d'une extrême virulence, mais dans de nombreux cas il ne peut « découvrir le moindre germe pathogène ». Veillon et Hallé attribuent de nombreuses gangrènes infantiles au *B. racemosus*. Auché, par contre, n'a jamais trouvé ce bacille, il ne le considère donc nullement comme spécifique, mais il admet « un complexus clinique produit par le développement de microbes ou d'associations microbiennes de nature variable sur un organisme prédisposé ».

Darier, dans la description des gangrènes multiples des enfants, énumère les germes mis en cause dans la pathogénie de ces lésions : outre les microbes anaérobies, il cite le B. pyocyanique, le streptocoque, le staphylocoque, des bacilles diphtéroïdes. Ehlers a trouvé le B. pyocyanique dans deux cas d'ecthyma térébrant. Hitschmann et Kreibich ont soutenu que le bacille pyocyanique est bien réellement l'agent pathogène de l'ecthyma gangréneux des enfants. Œttinger a rapporté le cas d'une gangrène disséminée : les ulcérations renfermaient le bacille pyocyanique. Neumann a relaté l'observation d'un cas de maladie pyocyanique mortelle avec lésions cutanées et pétéchies.

L'accord n'est pas davantage réalisé sur les gangrènes multiples des adultes étudiées spécialement par Doutrelepont, Hallopeau, Carle, Brocq.

Balzer et Mlle Moulard ont rapporté un cas de gangrène phagédénique probablement causé par le *bacillus pyocyaneus* à la suite de la vaccine.

Au rôle des aérobies et anaérobies il faut ajouter le rôle des spirilles. De très nombreux travaux soulignent l'importance de ces spirilles dans les gangrènes en général. Dans les gangrènes cutanées, M. Ravaut a montré leur fréquence; il considère leur rôle comme capital dans la genèse d'un certain nombre de ces lésions. Dans ce but, il a traité de nombreuses gangrènes cutanées par l'arsénobenzol intra-veineux et localement en pansements.

La gangrène des organes génitaux, plus encore que les gangrènes disséminées de la peau, a fait l'objet de travaux bactériologiques innombrables. La nature infectieuse de la gangrène foudroyante de la verge, magistralement décrite par Fournier en 1883, a paru si évidente que tous les dermatologistes se sont attachés à en étudier la pathogénie et en déterminer l'agent causal.

Dieulafoy décrivit dans un cas de gangrène foudroyante de la verge un gros bacille aérobie Gram positif analogue au bacille aérobie septique de Legros et Lecène. Sabouraud et Pelizzari ont insisté sur le rôle du streptocoque. Emery dans sa thèse montre la fréquence du streptocoque et tend à assimiler cette affection à une affection streptococcique. Pendi décrit un

bacille court résistant au Gram et le bacille pseudo-diphtérique.

Boyer, Emery, Bonnière signalent le gonocoque seul ou associé. Spillmann, Thiry et Benech, Lacassagne, Lebeuf et Rousset ont trouvé dans des cas de gangrène génitale des associations fuso-spirillaires auxquelles ils font jouer le rôle prédominant; M. Ravaut insiste à plusieurs reprises sur l'importance des spirilles.

Bloch et Schulmann ont trouvé dans des cas analogues le *B. perfringens* et le *B. histolytique*.

Nicolas, Lebeuf et Froment signalent le rôle du *B. coli*.

Bodin, à l'occasion d'une gangrène génitale de la femme, insiste sur le rôle du streptocoque associé à divers microbes anaérobies : *B. sporogenes*, vibrion septique, *B. bellonensis*, *B. œdematiens*, *B. putrificus*. M. Hudelo montre que, « bactériologiquement, on rencontre une symbiose variée, avec prédominance d'anaérobies ».

Quelques auteurs se sont attachés à l'étude du pouvoir pathogène expérimental. Bejarano et Hombria ont isolé d'une gangrène génitale, outre un diplocoque lancéolé, un *B. sporogenes* et un *bacillus proteus* : l'inoculation de *B. proteus* seul donne un abcès ; l'inoculation du *B. sporogenes* donne une tuméfaction de la patte sans modifications de l'état général. L'inoculation des deux germes à la fois (1 c.c. 5 de *B. sporogenes* + 1 cent. cube de *B. proteus*) produit une gangrène de la peau, typique, dont on isole les deux germes.

Spillmann, Thiry et Benech ont isolé dans une gangrène génitale « un colibacille typique ». Par inoculation à un cobaye d'une culture pure de ce bacille âgée de deux jours (2 cent. cubes), ils ont obtenu une escarre analogue à celle que produit l'injection d'acide lactique pur sous la peau du cobaye : cette escarre tomba en laissant une ulcération à bords épilés d'un aspect très particulier; ils expliquent la gangrène par la production d'acide lactique ou par une trypsine.

Enfin le bacille de la gangrène cutanée existe dans de nombreuses autres lésions, en particulier dans les ulcères de jambes, surtout dans les petites zones de sphacèle qui les accompagnent presque constamment.

Dans les ulcères de jambe, les microbes les plus divers se trouvent en proportion extrêmement variable. Ehrlich, sur

37 cas, a trouvé 37 fois le staphylocoque, 21 fois le streptocoque, 16 fois le *B. pyocyanique*.

Lowenfeld, sur 55 cas, a trouvé 20 fois le staphylocoque doré, 24 fois le staphylocoque blanc, 22 fois le streptocoque, 3 fois le *diplococcus lanceatus*, 17 fois le *B. proteus*, 8 fois le *B. pyocyanique*, 10 fois le *B. coli*, 1 fois le tétragène, 1 fois le *B. mesentericus*. Cette flore microbienne est extrêmement variable d'un examen à l'autre. Mais ces auteurs ne parlent pas du pouvoir pathogène de ces germes isolés.

Dans l'ensemble, ces gangrènes ont été minutieusement étudiées au point de vue bactériologique, mais la reproduction des escarres n'a pas été signalée au cours de ces travaux.

M. Milian fut le premier à mettre en évidence à la fois la fréquence du bacille qu'il décrivit et le rôle pathogène de ce germe à l'état pur. Ses premières recherches sur ce sujet datent de 1917.

A l'examen direct de la sérosité d'une gangrène de la verge, il crut reconnaître le bacille de Ducrey : il s'agissait d'un bacille Gram négatif à centre clair. Mais en cultures sur les milieux usuels, gélose et bouillon, ce bacille poussait abondamment, dégageant une odeur putride. Le bacille fut désigné sous le nom de bacille de Dureuil, d'après le nom du malade.

En 1920, il présente à la Société de Dermatologie, avec MM. Mouquin et Babalian, une gangrène du fourreau de la verge dont l'examen décèle la présence de spirilles, de bacilles fusiformes, de cocci, de diplocoques ; les cultures donnent du streptocoque, du staphylocoque, des bacilles Gram positif e d'autres bacilles Gram négatif. L'inoculation du pus à l'oreille du lapin détermine une petite escarre noirâtre de 1 centimètre sur 0 cent. 5.

En 1921, MM. Milian et Périn présentent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris une gangrène foudroyante des organes génitaux avec des bacilles ayant l'aspect morphologique du bacille de Ducrey. L'inoculation du pus à un lapin et de la culture à un autre lapin reproduit une plaie escarrotique de la paroi abdominale.

En 1922, MM. Milian et Rivalier retrouvent ce bacille dans une gangrène cutanée de la jambe et le pus inoculé au lapin provoque une escarre.

En 1927, MM. Milian et Delarue relatent l'observation d'une maladie de Duhring avec transformation gangréneuse des érosions des pieds et mort par septicémie. Le bacille existe non seulement dans les plaies, mais dans le sang, ainsi que l'attestent deux hémocultures successives. A l'autopsie, ce bacille est retrouvé dans le cœur, le foie, la rate, les reins.

En mai 1927, M. Milian présente une nouvelle gangrène cutanée avec reproduction expérimentale des lésions; il décrit le bacille sous le nom de *Pasteurella gangrenæ cutis*, à cause de la morphologie.

En mai 1929, nous étudions une gangrène de la verge à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. Louste. Le pus de cette lésion renferme le même bacille très protéolytique, doué d'une grande virulence locale. M. Milian insiste à ce propos sur l'importance de ce bacille, non seulement sur son rôle capital dans la gangrène foudroyante des organes génitaux, mais aussi dans beaucoup d'autres gangrènes cutanées. Il décrit ensuite les caractères essentiels du bacille qu'il désigne sous le nom de *Bacillus gangrenæ cutis*.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Le *Bacillus gangrenæ cutis* se rencontre avec une extrême fréquence en clinique, spécialement dans les services de dermatologie. Nous avons pu l'identifier dans 14 cas de gangrène cutanée d'aspect différent : dans une gangrène de la verge, une gangrène de la face consécutive à une ostéite du maxillaire, dans une maladie de Duhring avec sphacèle secondaire aux lésions bulleuses, dans un cancer cutané ulcéré, et dans des lésions gangréneuses cutanées primitives au moins en apparence. Enfin ce bacille existe avec une remarquable fréquence dans les ulcères de jambe et les escarres de décubitus. Ce bacille semble avoir une réelle affinité pour la peau ; les examens histologiques ont montré qu'il ne se trouve pas profondément dans l'hypoderme et les plans profonds ; il reste presque toujours cantonné dans le derme ou les tissus immédiatement sous-jacents.

Cependant, dans certaines formes graves le bacille passe dans le sang et détermine une septicémie mortelle.

Par contre, nous avons recherché en vain ce germe dans 3 cas de stomatite gangréneuse, dans 2 cas de gangrène pulmonaire et dans 3 cas d'affections chirurgicales diverses putrides et sphacéliques (pleurésie putride, cellulite périurétrale, infection gangréneuse d'une vaste collection sacro-fessière).

Nous avons trouvé ce bacille dans les cas suivants :

Observation I. — *Gangrène de la région maxillaire.*

L... (Edouard) chiffonnier, âgé de soixante ans, entre à l'hôpital pour une gangrène de la joue droite ; le malade a eu vingt ans avant une

ostéomyélite du maxillaire; il présente, en outre, des lésions de syphilis secondaire; il est atteint de néphrite avec azotémie. La gangrène de la joue primitivement localisée à la région de la fistule s'étend en surface et dégage une odeur extrêmement fétide. Peu à peu l'état général s'altère; la respiration devient rapide, superficielle, la température tombe à 35°2 et le malade meurt dans le coma. Une hémoculture pratiquée quelques heures avant la mort donne le bacille de la gangrène cutanée en culture pure.

Obs. II. — *Gangrène de la verge* (observation publiée par MM. Louste et Pinoche à la Société de Dermatologie, séance du 18 avril 1929).

M... (Alexis), journalier, âgé de quarante-sept ans, entre à l'hôpital pour une gangrène de la verge; les téguments sont œdématiés, de coloration noirâtre, ou verdâtre, d'aspect marbré, complètement sphacélés.

Les tissus mortifiés laissent sourdre un liquide sanieux, horriblement fétide; cependant un sillon d'élimination se dessine et l'état général est excellent. Le malade reçoit 20 cent. cubes de chacun des sérums antiperfringens, antivibrion septique, antiœdematiens et antistreptococcique (doses renouvelées le lendemain) et il guérit.

Obs. III. — *Maladie de Duhring avec gangrène cutanée consécutive aux lésions bulleuses.*

Mme G..., sans profession, soixante ans, est hospitalisée pour une maladie de Duhring à poussées consécutives, dont la première atteinte remonte à 1925. Les bulles sont d'un volume considérable et très étendues; en octobre 1928, des lésions gangréneuses cutanées se greffent sur les lésions bulleuses de la région du coude gauche. Il s'agit d'abord d'une simple escarre linéaire mais à tendance extensive. En juin 1929, les bulles se transforment en abcès phlycténuléaires : après l'ouverture des bulles, apparaissent les escarres. Bientôt les lésions sont tellement étendues qu'il n'existe plus guère de zones de peau saine. Dès lors l'état général s'altère, la malade prend un teint plombé, profondément intoxiqué; un érysipèle apparaît à la cuisse gauche et la mort survient le 10 juin 1929.

Obs. IV. — *Escarre de l'abdomen.*

Mme C..., soixante-quatre ans, marchande des quatre saisons, entre à l'hôpital pour une gangrène cutanée de la paroi abdominale, qu'elle attribue à un traumatisme, d'ailleurs insignifiant. La lésion est sèche, noirâtre, de la dimension d'une pièce de cinq francs, entourée d'une zone violacée, située un peu au-dessus et en dedans de la crête iliaque gauche. La lésion n'est pas douloureuse, l'état général est excellent : la température normale. Spontanément, l'escarre tombe quelques jours après et laisse place à une ulcération profonde, en entonnoir, blanchâtre; après une longue phase stationnaire, la malade guérit.

Obs. V. — *Purpura avec phlyctènes et escarres des jambes.*

D... (Alexandre), cinquante-quatre ans, garçon d'hôtel, entre à l'hôpital pour une éruption polymorphe des deux jambes datant de quinze jours environ. Le début s'est fait sous forme d'un petit élément bulleux ou même légèrement pustuleux, de la dimension d'un

Fig. 1. — Observation VI. Gangrène cutanée primitive. (Photo Schaller.) Musée des photographies de l'Hôpital Saint-Louis.

grain de mil à la partie moyenne de la face interne de la jambe droite. Cette pustule s'est étendue, puis elle s'est rompue et desséchée ; autour de cette lésion initiale se sont greffés des lésions croûteuses et un érythème d'ailleurs discret. Cinq jours après apparaît une éruption purpurique sous forme de pétéchies qui envahissent les deux jambes. Enfin sur les ulcérations consécutives aux bulles se développent des escarres sèches noirâtres. L'état général est excellent; la rate est un peu grosse. Le malade sort guéri au bout de quinze jours.

Obs. VI. — *Gangrène cutanée primitive étendue et disséminée* (fig. 1).

Mme R..., cinquante-sept ans, ménagère, entre à l'hôpital Saint-Louis, dans le service de M. Ravaut, pour une gangrène cutanée ; elle a eu des ulcères de la jambe gauche récidivants, qualifiés ulcères variqueux en 1927. A la suite d'un petit furoncle, il se forme, en septembre 1929, une vaste plaie de la région trochantérienne droite qui prend d'emblée un caractère gangréneux et ne tarde pas à atteindre 25 à 30 centimètres de diamètre. La plaie est horriblement fétide, à bords taillés à pic, à fond sanieux, remplie de bourgeons charnus sphacélés. La lésion progresse sous forme de bulles qui s'ulcèrent à la périphérie de la plaie et se transforment en lésion de sphacèle. D'autres plaies analogues se développent à la jambe gauche. Cette malade n'a pas eu d'autre antécédent pathologique qu'une pleurésie en 1920. Les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives. La température oscille autour de 38°, mais l'état général est très mauvais ; les lésions progressent et la mort semble fatale. En décembre 1929, à la suite d'injections intraveineuses de 0 gr. 15, 0 gr. 30, 0 gr. 45 d'arsénobenzol et de pansements à l'arsénobenzol, l'évolution s'arrête d'emblée, la plaie se désinfecte, se comble, et tend vers la guérison ; la suspension du traitement amène en février 1930 une nouvelle poussée d'une extrême violence : la gangrène réapparaît et s'étend ; un traitement au cacodylate de soude, au cyanure de mercure, d'ailleurs rapidement interrompu pour cause de stomatite, n'amène aucune amélioration, bien au contraire. On reprend le traitement à l'arsénobenzol en atteignant rapidement la dose de 0 gr. 90; la plaie perd, dès lors, son caractère gangréneux, se referme, l'état général s'améliore et tout permet d'espérer une guérison prochaine.

Obs. VII. — *Escarre sacrée de décubitus.*

Le malade est un cachectique confiné au lit à la suite d'une paralysie générale ; l'escarre a 10 centimètres sur 15 centimètres environ.

Obs VIII. — *Escarre sacrée de décubitus.*

Le malade a une escarre plus vaste que la précédente ; c'est un hémiplégique parvenu à la phase terminale.

Obs. IX. — *Tumeur bourgeonnante greffée sur un ulcère de jambe.*

Le malade est porteur d'une vaste tumeur d'aspect encéphaloïde, recouverte de bourgeons noirâtres d'odeur extrêmement fétide, la biopsie vérifie le diagnostic d'épithelioma lobulé à globes épidermiques.

Obs. X. — *Ulcère chronique de jambe.*

Il s'agit d'un vaste ulcère atone de 10 centimètres sur 15 centimètres survenant chez un syphilitique ancien ; on voit très nettement de petits bourgeons charnus sphacélés et du pus bleu.

Obs. XI. — *Ulcère chronique de jambe.*

L'ulcère taillé à pic au centre de téguments très infiltrés et pigmentés, verruqueux, présente de nombreux petits points noirâtres sphacéliques.

Obs. XII. — *Ulcère chronique de jambe.*

La malade a des ulcères variqueux récidivants, malgré une saphénectomie pratiquée quatre ans avant ; de place en place se voient de petits bourgeons charnus sphacélés, au centre desquels est fait le prélèvement pour l'ensemencement.

Obs. XIII. — *Ulcère chronique de jambe.*

L'ulcère est recouvert dans son quart inférieur par une pellicule noirâtre de 3 à 4 centimètres de diamètre, légèrement adhérente à l'ulcère.

Obs. XIV. — *Ulcère aigu inflammatoire de jambe.*

L'ulcération localisée à la malléole externe est inflammatoire, récidivante, douloureuse ; le centre de l'ulcération est recouvert d'une croûte noirâtre.

ÉTUDE DU BACILLE

I. Caractères morphologiques. — Le bacille est un petit bâtonnet droit à bouts arrondis; il mesure 2 à 4 μ de longueur sur 0 μ 6 à 0 μ 7 de largeur. Très fréquemment, surtout dans les formes jeunes, après culture en bouillon, il prend l'aspect de bacille en navette, ou de cocco-bacille, avec un centre clair comme le bacille de Yersin ou les pasteurelles; mais souvent dans les cultures en bouillon datant de plusieurs jours ou en gélose Veillon on trouve des formes filamenteuses très longues dépassant parfois le champ du microscope ; quelquefois encore, mais plus rarement, il forme de courtes chaînettes.

Coloration. — Le bacille se colore aisément par les solutions basiques d'aniline : la coloration bipolaire apparaît très nettement avec la thionine phéniquée, ou la solution de Ziehl diluée. Il ne garde pas la coloration de Gram. Quelquefois, au lieu d'avoir un espace clair central, il a plusieurs espaces clairs.

Mobilité et Cils vibratiles. — La mobilité du bacille est très variable. Parfois, il se déplace à peine ; et nous avons cru avoir affaire à un bacille immobile; cependant, en ayant soin de faire quelques passages sur bouillon pour les souches primitives immobiles, nous avons constaté que toutes les souches étudiées sont mobiles. Cette mobilité n'est jamais très accentuée; jamais le bacille ne subit de mouvements brusques de translation dans tout le champ du microscope comme un bacille typhique par exemple ; la plupart du temps, il est animé *in situ* de petits mouvements de vibration, d'oscillation et de giration ; il semble surtout culbuter sur lui-même.

Les cils sont très nombreux; ils paraissent couvrir toute la surface du microbe; ils semblent également assez fragiles : un

très grand nombre de cils sont détachés. Leur longueur est très grande; ces cils toujours très flexueux et ondulés sont trois à quatre fois plus longs que le bacille proprement dit; très souvent, ils sont enchevêtrés en un réseau inextricable.

Nous n'avons jamais trouvé de formes sporulées.

II. Caractères des cultures. — *Conditions de cultures.* — Le *Bacillus gangrenæ cutis* (Milian) est facultativement anaérobie,

Fig. 2. — Culture en bouillon de vingt-quatre heures. (Photo Jeantet.) Grossissement : 1.850.

aérobie de prédilection ; il pousse très facilement sur tous les milieux usuels.

La culture peut se développer à basse température, même à la température du laboratoire; elle est un peu moins rapide qu'à l'étuve; elle est nette surtout au bout de quarante-huit heures. A l'étuve à 37°, le bouillon commence à se troubler dès la sixième ou septième heure. Le bacille est détruit en quarante-cinq secondes par immersion dans l'eau bouillante: Chauffé pendant une heure à 56° il résiste, mais il est tué à 58°. Il est détruit dans une solution de formol à 1 p. 500, dans une

TABLEAU I. — **Caractères principa**

SOUCHES	ORIGINE	GÉLOSE cultures grimpantes	GÉLATINE	LAIT	GÉLOSE GLUCOSÉE tournesolée	GÉLOSE LACTOSÉE tournesolée	GÉLOSE MALTOSÉE tournesolée	GÉLOSE GALACTOSÉE tournesolée	GÉLOSE SACCHAROSÉE
1	Septicémie consécutive à gangrène cutanée.	+	Culture en clou.	Non attaqué.	+	0	+	+	
2	Gangrène de la verge.	++	Liquéfiée.	Digéré.	+	0	0	+	
3	Gangrène cutanée consécutive à une maladie de Duhring.	++	Liquéfiée.	Coagulé puis digéré.	+	0	0	0	
4	Escarre de la paroi abdominale.	++	Liquéfiée.	Digéré lentement.	+	0	0	+	
5	Purpura, phlyctènes et escarres de jambe.	+	Culture en clou.	Digéré.	+	0	0	0	
6	Gangrène cutanée primitive disséminée.	++	Liquéfiée.	Coagulé puis digéré.	+	0	0	+	
7	Escarre sacrée.	+	Culture en clou.	Coagulé puis digéré.	+	+	+	+	
8	Escarre sacrée.	0	Culture en clou.	Digéré.	+	+	+	+	-
9	Cancer cutané sphacélé sur ulcère de jambe.	0	Liquéfiée.	Digéré.	+	0	0	+	-
10	Ulcère de jambe.	++	Liquéfiée.	Digéré.	+	0	0	0	
11	Ulcère de jambe.	0	Culture en feuille de fougère.	Non attaqué.	+	0	0	0	
12	Ulcère de jambe.	++	Liquéfiée.	Coagulé puis digéré.	+	0	+	0	-
13	Ulcère de jambe.	++	Liquéfiée.	Digéré.	+	0	0	+	
14	Ulcère aigu de jambe.	+	Liquéfiée.	Non attaqué.	+	0	+	+	-

différentes souches.

GÉLOSE LÉVULOSÉE tournesolée	GÉLOSE GLYCÉRINÉE tournesolée	GÉLOSE au plomb	GÉLOSE au rouge neutre	INDOL	POUVOIR PATHOGÈNE (cobaye)	ASSOCIATIONS MICROBIENNES
+	+	Ne noircit pas.	Virage gaz.	0	Mort, septicémie.	En culture pure (hémoculture).
0	+	Ne noircit pas.	Virage gaz.	0	Escarre sans passage.	Streptocoque, staphylocoque, *B. cutis*.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Abcès, escarre après un passage.	Streptocoque.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Abcès, escarre après un passage.	Streptocoque, staphylocoque.
+	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Escarre sans passage.	Streptocoque, staphylocoque.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Escarre sans passage.	Streptocoque, *B. cutis*, B. pyocyanique.
+	+	Noircit.	Virage gaz.	+	Escarre sans passage.	Streptocoque.
+	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Abcès, escarre après un passage.	Streptocoque.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	+	Abcès, escarre après un passage.	Spirilles, streptocoque, *B. tertius*.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Abcès, escarre après un passage.	Streptocoque pyocyanique, *B. perfringens*.
+	+	Noircit.	Virage gaz.	+	Escarre sans passage.	B. pyocyanique, streptocoque.
0	+	Ne noircit pas.	Virage gaz.	0	Escarre sans passage.	B. pyocyanique, streptocoque.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	0	Escarre sans passage.	Streptocoque, staphylocoque.
0	+	Noircit.	Virage gaz.	+	Escarre sans passage.	Streptocoque.

solution de sublimé à 1 p. 1.000 ; le sulfate d'orthoxyquinoléine à 2 p. 10.000 tue le bacille.

Bouillon simple. — En vingt-quatre heures, la culture est extrêmement abondante et se caractérise par un trouble uniforme, épais ; un anneau se forme à la partie supérieure et un dépôt notable au fond du tube. Par agitation, des ondes moirées se dessinent. La culture dégage une odeur extrêmement fétide rappelant les gangrènes putrides. Cette fétidité peut disparaître plus ou moins complètement après de nombreux passages sur bouillon ; mais, dans les premières cultures, ce caractère de fétidité extrême paraît constant.

Parfois, surtout au bout de deux ou trois jours d'étuve, il se forme à la surface du liquide une épaisse pellicule grisâtre.

Dans les cultures de quinze à vingt jours, le liquide s'éclaircit légèrement et le dépôt est considérable ; les cultures de plusieurs mois ne s'éclaircissent pas entièrement.

Bouillon glucosé. — La culture est aussi abondante que sur bouillon simple.

Gélose inclinée. — Le bacille pousse très abondamment formant un enduit blanchâtre à reflets irisés, assez épais, crémeux, mais il n'est nullement filant, ni gélatineux ; il envahit toute la surface de la gélose en vingt-quatre heures. Ensemencé dans l'eau de condensation, il monte en vingt-quatre heures jusqu'en haut de la gélose, tantôt en une couche uniforme, tantôt sous forme de strates superposées. Ce caractère n'est d'ailleurs pas constant : dans 1/3 ou 1/4 des cas, il n'a aucune tendance à grimper le long de la gélose. Dans ce milieu l'odeur fétide est moins prononcée qu'en bouillon, cependant elle existe et se reconnaît même sans déboucher le tube.

Eau peptonée. — La culture est abondante et rapide.

Eau de levure. — Le bacille pousse abondamment en vingt-quatre heures.

Pomme de terre glycérinée. — La culture est abondante en quelques jours sous forme de traînée blanchâtre, épaisse et crémeuse ; il n'y a aucune modification de la coloration du milieu.

Bile. — La bile ne favorise pas mais n'empêche pas la culture.

III. Milieux anaérobies. — Le bacille pousse abondamment à l'abri de l'air sur bouillon simple ou mieux sur bouillon glucosé à 2 p. 1.000. Il donne en vingt-quatre heures des cultures abondantes avec un dépôt important au fond du tube et dégage une odeur putride à l'ouverture du tube.

Gélose Veillon. — Le bacille donne des colonies nombreuses apparaissant en vingt-quatre heures dans toute la hauteur du tube. Ces colonies lenticulaires sont très finement

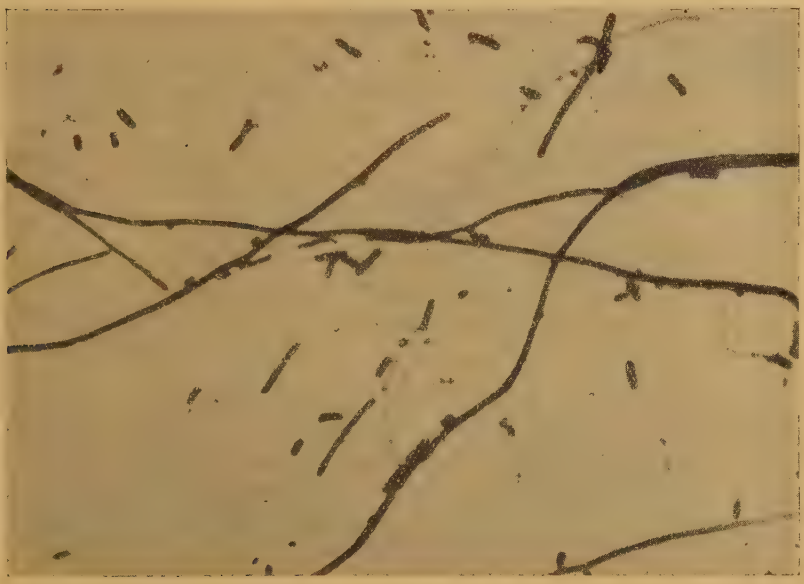

Fig. 3. — Culture en bouillon de quatre jours.

arborescentes; à la loupe elles sont revêtues d'un très fin duvet. Il n'y a pas de dégagement de gaz : la gélose n'est pas fragmentée.

Isolement. — L'isolement peut être aisément réalisé par deux procédés (en milieu aérobie et en milieu anaérobie).

Sur gélose inclinée il est très facile d'utiliser le procédé des cultures grimpantes en ensemençant le pus très dilué dans l'eau de condensation; au bout de vingt-quatre heures il suffit de repiquer la partie supérieure de cette gélose pour avoir une culture pure. Ce procédé est pratique, mais il ne permet pas

d'éliminer les autres bacilles possédant la propriété de donner des cultures grimpantes.

Aussi nous avons préféré la technique d'isolement préconisée par M. Weinberg pour un certain nombre de microbes aérobies, mais anaérobies facultatifs : en ensemençant une culture très diluée sur un grand nombre de géloses profondes il est très facile d'obtenir en vingt-quatre heures des colonies isolées et d'ensemencer les milieux usuels pour avoir des cultures pures.

IV. Vitalité — La vitalité du bacille est très grande. Il vit plusieurs mois dans les cultures : nous avons pu repiquer des cultures vieilles de huit à dix mois venant de bouillon, conservées à la température du laboratoire dans des tubes fermés au coton. Les cultures sur gélose peuvent être repiquées après trois à quatre mois, même lorsqu'elles présentent un degré de dessiccation avancé.

V. Action sur les composés organiques. — 1° *Production d'indol.* — La plupart des souches ne produisent pas d'indol en eau peptonée. Sur 14 souches étudiées, 4 seulement ont donné une réaction positive par le procédé d'Ehrlich.

2° *Propriétés protéolytiques.* — Les propriétés protéolytiques du bacille sont extrêmement variables. Tantôt ce pouvoir est considérable (souche II), tantôt il est nul. Dans la majorité des cas cependant, le pouvoir protéolytique est important et se manifeste surtout avec netteté vis-à-vis du lait et de la gélatine.

Gélatine. — Généralement, la liquéfaction est abondante et rapide. Dès la vingt-quatrième heure, après l'ensemencement par piqûre, il se forme un entonnoir de liquéfaction de coloration blanchâtre, très opaque. Puis, en deux à trois jours, cet entonnoir se transforme en un anneau complet de liquéfaction de 2 à 3 centimètres de hauteur occupant toute la zone supérieure. Enfin le tube entier peut être liquéfié en quatre à cinq jours. D'autres souches, au contraire, n'attaquent nullement la gélatine; elles s'y développent sous forme de cultures en clou ou d'arborisations en feuilles de fougère, et en restent à ce stade même après un mois ou deux de cultures.

Tous les intermédiaires existent entre ces deux types extrêmes. Sur gélatine inclinée, la culture est rapide, abon-

dante et extensible et forme des cupules dans les zones d'ensemencement.

Lait. — Le lait est également attaqué de façons très diverses. Habituellement la caséine est attaquée très rapidement; parfois la coagulation se fait en vingt-quatre ou quarante-huit heures, mais la plupart du temps le lait est digéré sans avoir été coagulé; dans d'autres cas il y a coagulation en fins grumeaux, puis redissolution progressive du caillot. La réaction est

Fig. 4. — Cils.

alors neutre ou très légèrement alcaline. Cette digestion est d'une durée très variable ; tantôt elle est complète en vingt-quatre ou quarante-huit heures, tantôt elle demande dix, quinze ou vingt jours. Enfin parfois le lait n'est nullement attaqué.

Sérum coagulé. — Le sérum coagulé est attaqué et digéré dans la majorité des cas. La liquéfaction commence à se manifester dès le deuxième ou le troisième jour ; en tubes scellés la liquéfaction continue à se produire, et en quinze jours à un mois elle peut être complète.

Blanc d'œuf. — Le cube de blanc d'œuf est attaqué lentement et progressivement. En un mois il devient complètement transparent, il est légèrement ambré et aminci.

Bouillon viande. — En bouillon glucosé, additionné de viande, il se produit un noircissement plus ou moins intense suivant les souches.

En bouillon additionné de cerveau ou de foie, le noircissement est intense : il se forme à la surface du cerveau et du foie un véritable dépôt d'une substance noirâtre.

3° *Propriétés saccharolytiques.* — Les milieux sucrés sont également attaqués de façons très diverses. Cependant la fermentation du glucose et de la glycérine a été constatée dans les 14 cas étudiés. La fermentation du lactose n'a été observée que dans deux cas. Quant aux maltose, levulose, galactose, saccharose, ils ne sont pas virés habituellement, mais peuvent l'être par certaines souches; le virage reste définitif lorsqu'il s'est produit.

4° *Propriétés hémolytiques.* — Le bacille ne produit pas d'hémolysine dans les cultures en bouillon simple ou glucosé.

VI. Action réductrice. — *Gélose au rouge neutre.* — Le bacille est un réducteur énergique, le rouge neutre est toujours très rapidement réduit en vingt-quatre heures. Ce phénomène s'accompagne d'un abondant dégagement de gaz qui fragmente la gélose, et d'une légère fluorescence.

Production d'hydrogène sulfuré. — Le bacille produit habituellement de l'hydrogène sulfuré et les géloses au plomb noircissent généralement, fortement et rapidement. Cependant, dans 3 cas sur 14, nous n'avons pas observé de noircissement de la gélose.

POUVOIR PATHOGÈNE

Toutes les souches étudiées se sont montrées pathogènes : 9 d'entre elles d'emblée dès la première inoculation ; les 5 autres n'ont été pathogènes qu'après un passage sur l'animal.

La virulence des souches est extrêmement variable : les unes en effet sont mortelles et rapidement mortelles quels que soient l'animal réactif et la voie d'administration : telle la souche I isolée par hémoculture chez un malade qui est mort quelques heures après de septicémie. D'autres souches, et ce sont de beaucoup les plus fréquentes, provoquent des escarres sèches, noirâtres, d'étendue variable, apparaissant plus ou moins rapidement. D'autres enfin produisent simplement des abcès qui s'enkystent et dans lesquels on trouve des polynucléaires en grande abondance avec des bacilles phagocytés à côté de bacilles extra-cellulaires. Au bout de quelques semaines certaines souches perdent définitivement tout pouvoir pathogène.

Cobaye. — La voie sous-cutanée constitue la voie d'inoculation de beaucoup la plus intéressante.

Après épilation de la paroi ventrale sur 2 ou 3 centimètres carrés, nous injectons généralement la dose de 1 cent. cube d'une culture pure de vingt-quatre heures en bouillon dans le tissu cellulaire sous-cutané. Habituellement dès le lendemain apparaissent au centre d'une zone tuméfiée, œdémateuse, des taches purpuriques de forme et d'étendue variables ; au milieu de ces taches purpuriques on entrevoit l'escarre en voie de formation (comme le montre la figure 5).

Au bout de quarante-huit heures l'œdème a disparu entièrement, mais l'escarre s'est formée (fig. 6); c'est une escarre sèche, noirâtre, bien limitée, de 5 à 6 centimètres de diamètre. Cette lésion reste en général une lésion purement locale : le cobaye conserve son aspect normal, il a le poil luisant, son poids reste identique. Peu à peu un sillon d'élimination se dessine;

Fig. 5. — Formation de l'escarre
vingt-quatre heures après inoculation sous-cutanée (cobaye).

vers le huitième jour l'escarre tombe spontanément, laissant une ulcération légèrement purulente qui guérit en quinze jours à trois semaines. Telle est l'évolution habituelle des lésions, mais l'aspect est parfois différent.

Dans certains cas il suffit de doses minimes : 1/4, 1/10 de centimètre cube pour produire des lésions analogues. Parfois les lésions anatomiques sont retardées et l'escarre n'apparaît que vers le quatrième, cinquième ou sixième jour.

Dans d'autres cas, au niveau de l'injection sous-cutanée on n'observe qu'un petit abcès donnant l'impression d'un petit nodule assez ferme, gros comme une petite noisette; cet abcès peut rester à ce stade pendant plusieurs jours, même pendant plusieurs semaines avant de se résorber. Il suffit alors de le

Fig. 6. — Escarre formée
quarante-huit heures après l'inoculation sous-cutanée. (Photo Jeantet.)

ponctionner aseptiquement pour retirer quelques gouttes de liquide qui, cultivées en bouillon pendant vingt-quatre heures, donnent une culture assez virulente pour produire une escarre typique. Lorsque cet abcès reste enkysté, il contient le bacille de la gangrène cutanée à l'état pur : après ouverture de l'abcès ou élimination de l'escarre, l'association de ce bacille au streptocoque est à peu près constante.

Dans quelques cas, l'injection sous-cutanée d'une culture de

bacilles de la gangrène cutanée est suivie d'une légère réaction générale, mais qui a généralement disparu dès le lendemain.

Par voie intramusculaire. — Les réactions sont à peu près identiques, mais elles gagnent lentement de proche en proche le tissu cellulaire sous-cutané et la peau ; généralement, il n'existe qu'un empâtement diffus et profond. Quand les lésions évoluent vers le sphacèle de la peau, ce n'est que le quatrième ou cinquième jour, et l'escarre s'élimine normalement.

Dans un cas, où nous avions inoculé la dose massive de 3 cent. cubes de culture de la souche II dans la cuisse d'un cobaye, dans le but de voir si cette dose serait mortelle, nous avons constaté une escarre qui s'est étendue jusqu'aux pattes antérieures, mais sans réaction générale importante, et, malgré ces lésions étendues, le cobaye n'est pas mort.

Avec les germes isolés par hémoculture, ou après certains passages, les réactions sont très différentes : l'animal meurt avant qu'aucune lésion locale ne se soit manifestée. Quelques heures après l'injection on voit l'animal haletant, le poil hérissé, la respiration très rapide. Souvent, à ce tableau, s'ajoutent des paralysies plus ou moins complètes qui portent surtout sur les pattes postérieures immobilisées en extension spasmodique ; et l'animal meurt généralement dans un délai de vingt-quatre à trente-six heures.

A l'autopsie, au niveau de l'inoculation, on trouve un gros œdème, une sérosité abondante légèrement rosée, mais non hémorragique, sans aucune lésion de sphacèle. Parfois, à l'ouverture de l'abdomen, il existe des lésions hémorragiques, l'exsudat péritonéal est sanguinolent et les viscères très rouges, la rate est un peu congestionnée, noirâtre, les poumons sont peu altérés, le péricarde souvent infiltré de sérosité, le sang du cœur contient le bacille à l'état pur. On le trouve sur frottis ou par hémoculture.

Lapin. — Le lapin réagit plus énergiquement encore que le cobaye au bacille de la gangrène cutanée ; parfois on obtient chez le lapin des escarres alors que le cobaye n'avait pas réagi et avec des doses moindres. Chez le lapin il est rare d'être obligé d'atteindre la dose de 1 cent. cube pour produire la gangrène ; souvent quelques gouttes suffisent.

L'injection peut être faite par voie sous-cutanée et donner des résultats très nets, mais, avec les cultures virulentes, le résultat est plus rapide et plus net encore par injection intradermique.

L'escarre est généralement beaucoup plus étendue chez le lapin que chez le cobaye (fig. 7); avec 1/4 de centimètre cube de culture de vingt-quatre heures en bouillon, à l'aide de la

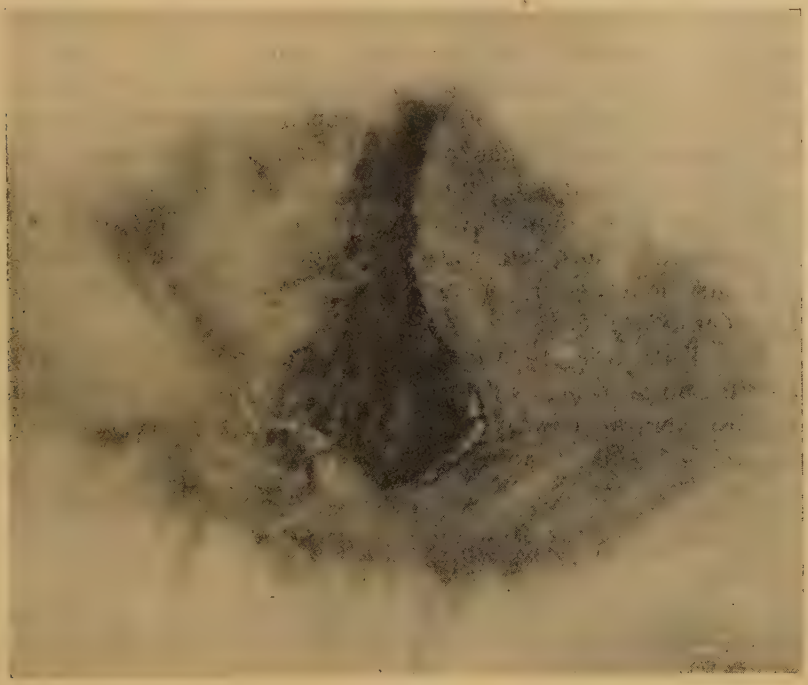

Fig. 7. — Escarre consécutive a l'inoculation de culture sous-cutanée (lapin).

souche II, nous avons obtenu des escarres de 10 centimètres de long sur 3 ou 4 de large.

Les réactions générales semblent également un peu plus vives que chez le cobaye. Quelquefois les souches de ce microbe provoquent des lésions à évolution extrêmement rapide.

Nous avons injecté par voie veineuse 1 cent. cube de culture I isolée d'une hémoculture; la mort est survenue en trente heures. L'autopsie a montré la présence d'un exsudat péritonéal sanguinolent, le foie était un peu gros, la rate conges-

tionnée, le péricarde infiltré de sérosité; le bacille a été retrouvé dans le sang du cœur.

Souris. — La souris est très sensible à l'action du bacille; d'une façon à peu près constante, avec la dose de 1/4 de centimètre cube en injection sous-cutanée la mort survient en vingt-quatre heures par septicémie : à l'autopsie, par ponction aseptique du cœur, le bacille se trouve aisément à l'état pur; malgré des passages nombreux sur la souris, nous ne sommes pas arrivé dans l'ensemble à exalter sensiblement la virulence des germes. Mais ce pouvoir permet cependant de doser la virulence des souches et le pouvoir anti-infectieux des sérums, alors que ce dosage est très difficile chez le lapin ou le cobaye.

Avec des doses moindres, ou avec des dilutions progressives de culture, la mort peut survenir beaucoup plus tardivement, plusieurs jours, voire même plusieurs semaines après; ou bien l'animal guérit.

Dans l'ensemble les lésions cutanées gangréneuses sont rares chez la souris; cependant le liquide injecté fuse parfois jusqu'à la paroi ventrale et provoque à ce niveau une escarre noirâtre identique à celle du lapin ou du cobaye.

TOXINE

La toxine du bacille de la gangrène cutanée est habituellement peu active. Même à de fortes doses, elle ne produit généralement pas de réactions appréciables ; nous avons, dans de nombreux cas, utilisé la toxine soit après simple centrifugation, soit après filtration sur bougie L_3 : même à la dose de 5 cent. cubes injectés par voie intramusculaire chez le cobaye et à la dose de 3 cent. cubes injectés par voie intraveineuse chez le lapin, les réactions ont été nulles, alors que la culture totale tuait le cobaye à la dose de 2 cent. cubes par voie sous-cutanée ; de même la souris résiste à une dose de 1 cent. cube de toxine filtrée, alors qu'elle succombe en vingt-quatre heures à la suite d'une injection de 1/10 de centimètre cube de la même culture totale.

L'endotoxine ne semble pas beaucoup plus active ni beaucoup plus pathogène chez le cobaye et le lapin qui résistent sans aucun symptôme pathologique à des doses élevées.

Nous avons utilisé par contre cette endotoxine en intradermo-réaction chez l'homme avec des résultats qui nous ont paru intéressants. Cette endotoxine a été préparée selon la méthode de MM. Teissier et Rivalier : les microbes desséchés et additionnés de 40 p. 100 de chlorure de sodium sont broyés longtemps et minutieusement au mortier, puis desséchés dans le vide.

La poudre est reprise par l'eau distillée à raison de 1 cent. cube par 0 gr. 02 de microbes secs ; après vingt-quatre heures de contact et après filtration la toxine brute peut être utilisée en intradermo-réaction à la dose de 2 à 3 gouttes. Alors que chez 20 sujets normaux cette épreuve n'a donné

aucune réaction, dans 3 cas de gangrènes cutanées, cette épreuve a été positive, caractérisée par une lésion papulo-œdémateuse rouge, rosée, atteignant la dimension d'une pièce de 2 francs ou même de 5 francs. Cette épreuve n'a été pratiquée que sur un nombre beaucoup trop minime de gangrènes pour pouvoir en tirer des conclusions définitives, mais ces résultats nous ont paru cependant intéressants à signaler.

MODIFICATIONS DE LA VIRULENCE

La virulence des souches du bacille que nous étudions est extrêmement variable. Les passages sur milieux nutritifs (gélose, bouillon simple ou glucosé) semblent atténuer la virulence : les cultures repiquées de nombreuses fois donnent à la longue, non plus une escarre, mais un simple abcès enkysté. Par contre, le passage sur l'animal exalte généralement la virulence, tout au moins locale : nous avons vu qu'après isolement il faut souvent un passage par le cobaye ou le lapin pour produire l'escarre. Mais il est fréquemment très difficile d'exalter la virulence du bacille au point de rendre mortelle une souche qui primitivement donne seulement une escarre. Avec la souche II cependant, à l'aide de passages sur le lapin, il a été facile d'obtenir une culture tuant le lapin en quelques heures à la dose de 1/2 cent. cube. Mais avec la plupart des autres souches il a été impossible de tuer le lapin et le cobaye même en multipliant les passages, à l'aide de très fortes doses et en utilisant la voie veineuse.

Les souches vieilles de quelques mois qui ont perdu leur pouvoir pathogène le récupèrent rarement. Généralement, après le troisième ou quatrième passage sur l'animal, les cultures ne produisent même plus d'abcès enkysté; elles sont complètement résorbées en quatre ou cinq jours.

L'exaltation de la virulence par d'autres germes est rarement produite. En présence de la coexistence fréquente du streptocoque et du bacille de la gangrène cutanée, nous avons étudié à plusieurs reprises le pouvoir pathogène des deux germes isolés puis associés. Dans tous les cas, les escarres les plus nettes

et les plus étendues étaient produites par les cultures pures de bacille de la gangrène; les cultures pures de streptocoque n'occasionnaient pas de lésions et les cultures mélangées du bacille et du coccus provoquaient des escarres petites et peu étendues.

Avec le *B. sporogenes*, nous avons, suivant la technique de MM. Weinberg et Otelesco, exalté la virulence du bacille. Nous avons injecté, dans la cuisse d'un cobaye, 3 cent. cubes de culture de vingt-quatre heures du bacille de la gangrène cutanée et 1 cent. cube de culture de *B. sporogenes*. Isolés, le premier produisait seulement une escarre, le second ne provoquait qu'un œdème passager. Réunis, ils entraînaient la mort de l'animal en vingt-quatre heures; à l'autopsie, la cuisse était le siège d'un œdème abondant, sanguinolent, gélatineux; le bacille de la gangrène existait seul sur les frottis; et dans le sang du cœur on le retrouvait seul, à l'exclusion du *B. sporogenes*.

Cependant, même après plusieurs passages identiques, le bacille de la gangrène isolé de nouveau n'était pas plus virulent qu'avant et ne tuait pas le cobaye, même à la dose de 5 cent. cubes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

I. — Lésions macroscopiques.

Nous avons pu pratiquer quelques autopsies de malades morts de septicémies dues au *bacillus gangrenæ cutis* et nous avons pu étudier ainsi les lésions locales et générales produites par ces infections. Localement le processus gangréneux et ulcéreux s'arrêtait en général aux couches superficielles et n'atteignait jamais profondément le tissu musculaire. Les vaisseaux sous-jacents semblaient macroscopiquement indemnes : en somme, l'anatomie pathologique permet de confirmer le diagnostic clinique : ce processus gangréneux reste superficiel ; il s'étend à la peau en surface, mais pas vers les plans profonds ; il ne semble pas s'accompagner de lésions importantes d'artérite. Dans un cas (obs. III) de maladie de Duhring avec ulcération et gangrène des lésions bulleuses, nous avons trouvé à l'autopsie un très gros ganglion iliaque rempli d'un pus mal lié d'odeur fétide.

Les lésions des organes sont relativement discrètes ; en aucun point on ne note de processus hémorragiques. Dans l'observation I, il existait des lésions considérables de glomérulo-néphrite, mais l'atteinte rénale avait précédé de longtemps la gangrène.

Les poumons et le cœur étaient peu altérés ; il n'y avait pas de lésions valvulaires; l'aorte était normale.

Souvent le foie et la rate sont un peu augmentés de volume ; mais, ce qui frappe surtout à la coupe de ces deux organes, c'est l'aspect noirâtre qu'ils présentent d'une façon presque constante ; cet aspect est en tous points identique à celui du foie et de la rate d'animaux morts d'infection gangréneuse expéri-

mentale. Cette teinte noirâtre, surtout nette à la coupe du tissu splénique, se montre à un examen plus approfondi non pas uniforme, mais répartie en des zones d'inégale étendue séparées par des zones de tissu à peu près sain, surtout au centre de l'organe.

MM. Milian et Delarue ont trouvé dans une autopsie identique le bacille dans tous les organes : cœur, foie, rate, pancréas, reins.

II. — Microscopiquement.

Nous avons étudié de nombreuses lésions gangréneuses par biopsie, par prélèvement de tissus sphacélés au cours des autopsies, enfin sur les animaux qui ont servi aux expériences.

Dans tous les cas nous avons fait, en plus des colorations usuelles (hématoxyline, éosine-orcéine), des colorations à la thionine ou au Gram et des imprégnations à l'argent pour chercher à mettre en évidence les spirilles. Nous n'avons d'ailleurs pas pu mettre en évidence de spirilles dans le fond des ulcérations par ce procédé, dans les cas où l'examen de la sérosité à l'ultra-microscope avait été négatif.

1° Lésions locales (obs. III). — La coupe a été faite à cheval sur la région ulcérée et la peau normale.

A distance de l'ulcération, dans le derme papillaire il existe une dilatation capillaire surtout à type lymphatique (peut-être en rapport avec des lésions érysipélateuses surajoutées).

L'endothélium vasculaire est proliféré, quelques rares capillaires sont dilatés. Le tissu conjonctif intermédiaire montre des cellules hypertrophiées et proliférées. Les vaisseaux capillaires des papilles sont tous très dilatés et ont des parois à tendance scléreuse.

En approchant de l'ulcération, ces lésions augmentent de nombre et d'importance.

Dans le derme profond, quelques vaisseaux sont un peu volumineux. Mais en somme nulle part il n'existe de lésions d'artérite allant jusqu'à l'oblitération. Les lésions de périartérite sembleraient un peu plus importantes.

Le fond de l'ulcération est marqué par un infiltrat considérable. A un plus fort grossissement on ne voit pas de microbes.

Lésions locales expérimentales chez le lapin (fig. 8). — Si nous comparons maintenant ces lésions à celle de la

Fig. 8. — Infiltration massive au voisinage de l'ulcération produite sur la peau du lapin, quinze jours après inoculation de culture virulente. Absence de lésions d'artérite. (Photo Jeantet.) Grossissement : 90.

peau d'un lapin mort quinze jours après l'inoculation d'une culture pure de bacilles (souche II), nous voyons une

ulcération qui atteint jusqu'aux muscles, à bords taillés à pic.

L'épithélium a disparu à quelque distance sans aucune prolifération papillaire : le derme avoisinant est très congestionné. Les capillaires sont dilatés avec nombreux leucocytes presque tous à type de polynucléaires. On y retrouve des macrophages en circulation.

L'endothélium y est légèrement proliféré. Il n'existe pas de lésions d'artérite. Le fond de l'ulcération est constitué par le muscle.

Par places, on observe des îlots de sclérose autour d'une artériole qui présente une irritation de l'endothélium en voie de desquamation, sans qu'il y ait épaississement de l'endartère. Les débris du fond de l'ulcération sont constitués par des leucocytes polynucléaires le plus souvent altérés et aussi par de nombreux éléments chromatiques étirés, le tout tendant à faire avec le tissu interstitiel une coloration foncée un peu sale par les colorants basiques. Les zones mortifiées ont une vague ressemblance à une caséification, mais sans altération des noyaux qui conservent leur coloration.

Il existe quelques mastocytes de petite dimension dans lesquels les granulations sont rarement égrenées au dehors.

En définitive, dans ces ulcérations, on trouve un infiltrat abondant mais peu profond s'arrêtant au tissu musculaire. On y voit souvent des bacilles de la gangrène dans la couche superficielle de l'ulcération. Il n'existe pratiquement pas de lésion d'artérite ; dans un seul cas nous avons trouvé des lésions notables des artérioles, mais le malade (obs. V) avait eu primitivement des lésions purpuriques, puis des lésions bulleuses et enfin gangréneuses ; nous pensons donc que ces lésions d'artérite sont antérieures aux lésions produites par le germe qui nous intéresse ; dans tous les autres cas, il a été impossible de mettre en évidence des lésions nettes d'artérite.

2° Examen histologique des organes. — *Foie.* — Dans les autopsies des malades morts d'infection gangréneuse, nous avons toujours constaté des lésions hépatiques importantes avec des zones de congestion à type à la fois périportal et périlobulaire, ainsi qu'une dégénérescence graisseuse marquée.

Sur le lapin mort d'infection expérimentale, le foie est violem-

ment congestionné, il existe une dilatation énorme des veines sus-hépatiques qui sont gorgées de sang; la congestion porte également sur les veines portes et sur les capillaires; il existe de l'hépatite parenchymateuse. Les cellules hépatiques sont

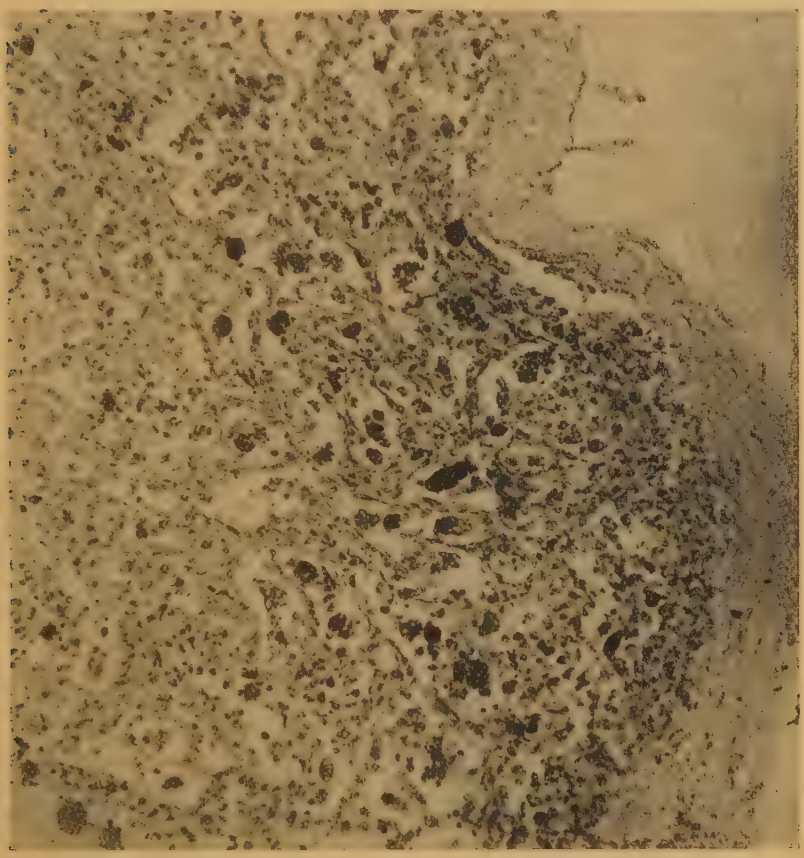

Fig. 9. — Taches pigmentaires dans la rate d'un lapin mort quinze jours après l'inoculation d'une culture virulente. Grossissement : 220.

envahies par une série de grains colorés par la thionine.

Rate. — La rate du même lapin montre la pulpe rouge encombrée de macrophages (cellules endothéliales desquamées) chargés de pigments sanguins. Ces macrophages sont de forme quadrilatère ; ils possèdent un noyau rond et clair avec quelques

grains de chromatine et un nucléole. Le noyau est quelquefois réniforme et les cellules sont soudées au nombre de 2 ou 3 bout à bout donnant l'impression d'une travée hépatique. On peut même trouver des plages de 4 ou 5 cellules formant un carrelage et, à la périphérie, on voit les cellules endothéliales de la pulpe rouge un peu hypertrophiées.

Certaines commencent à se charger de pigment. Le pigment lui-même est répandu dans le protoplasma sous forme de granulations bien rondes (fig. 9). Il est de couleur brunâtre. Il s'agit certainement de pigment sanguin (pigment ocre). Le tissu intermédiaire est légèrement scléreux.

Quant aux glomérules de Malpighi, ils ne sont pas modifiés ; leurs cellules sont un peu augmentées de volume ; on ne voit aucun dépôt pigmentaire.

Dans ces capillaires sanguins il n'existe que de rares lymphocytes et pour ainsi dire pas de globules rouges, tant ces cellules pigmentaires les encombrent. Dans ces lésions il y a des vacuoles rondes de volume variable qui résultent vraisemblablement de l'évacuation de grains pigmentaires.

Les bacilles paraissent rares, et sont presque tous phagocytés par ces mêmes éléments.

L'examen des poumons et des reins ne montre pas habituellement de lésions importantes.

SÉROLOGIE

Nous avons préparé des immunsérums de lapins par des méthodes diverses dans le but d'étudier les agglutinines, les anticorps spécifiques par la réaction de déviation du complément et enfin le pouvoir anti-infectieux.

Ces sérums ont été préparés soit avec des cultures chauffées une heure à 60°, soit avec des cultures tuées par addition de formol à 3 p. 1.000. Chaque lapin a reçu 6 injections intraveineuses à cinq jours d'intervalle; les 4 premières injections ont été de : 1/4 de centimètre cube, 1/2 cent. cube, 1 cent. cube et 1 cent. cube de cultures tuées; les 2 dernières ont été faites avec 1 cent. cube de culture, en bouillon de vingt-quatre heures de bacilles vivants.

I. Agglutinations. — Les agglutinations ont été faites par la méthode macroscopique, d'une part avec le sérum de malades atteints de gangrène cutanée, d'autre part avec le sérum d'animaux spécialement préparés. Habituellement, nous observons les résultats obtenus au bout d'une heure d'étuve; quand ces résultats ne sont pas nets, nous laissons à l'étuve pendant quatre heures et à ce moment nous considérons les résultats comme définitifs.

Nous n'avons pas trouvé d'agglutinines spécifiques vis-à-vis du bacille de la gangrène cutanée dans le sérum de malades atteints d'infection gangréneuse (obs. II et VI).

Chez le lapin, le pouvoir agglutinant du sérum est souvent très élevé; ordinairement il atteint le 1/2.000; un sérum préparé avec la souche II agglutinait même le microbe au 1/20.000.

AGGLUTINATION

TABLEAU II. — **Sérum préparé avec la souche II.**

	1/25	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1.000	1/2.000	1/5.000	1/10.000	1/20.000	1/50.000	1/100.000
Souche II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0
Souche I.	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche III	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche XII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLEAU III. — **Sérum préparé avec la souche VI.**

	1/25	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1.000	1/2.000	1/5.000	1/10.000	1/20.000	1/50.000	1/100.000
Souche VI.	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0
Souche I.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche II	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche III	+	+	+	+	+	+	+?	0	0	0	0	0
Souche IV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche V	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche VIII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche IX.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche X	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche XI.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche XII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche XIII	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Souche XIV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Mais ce caractère reste en général strictement limité à la souche homologue, alors que les souches hétérologues ne sont pas même agglutinées au 1/25; de même les agglutinations prati-

RÉACTION DE DÉVIATION DU COMPLÉMENT

TABLEAU IV. — **Sérum préparé avec la souche II.**

	SÉRUM pur	SÉRUM au 1/10	SÉRUM au 1/20	SÉRUM au 1/50	SÉRUM au 1/100	SÉRUM au 1/200
Souche II	+	+	+	+	+	0
Souche III	+	0	0	0	0	0
Souche XII	+	0	0	0	0	0
B. pyocyanique . .	+	0	0	0	0	0
B. proteus	0	0	0	0	0	0

TABLEAU V. — **Sérum préparé avec la souche XII.**

	SÉRUM pur	SÉRUM au 1/10	SÉRUM au 1/20	SÉRUM au 1/50	SÉRUM au 1/100	SÉRUM au 1/200
Souche XII	+	+	+	+	+	+
Souche II	0	0	0	0	0	0
Souche V	+	+	+	+	0	0
B. pyocyanique . .	0	0	0	0	0	0
B. proteus	0	0	0	0	0	0

quées avec différentes souches de *B. proteus*, *B. pyocyanique*, *B. coli*, restent pratiquement nulles.

Une seule fois une souche hétérologue a pu être agglutinée au 1/2.000, comme le montre le tableau III; quelquefois l'agglutination atteint le 1/100 ou 1/150; mais en pratique ces agglutinations sont rares, inconstantes et ne peuvent en aucun cas être utilisées pour servir au diagnostic de l'espèce.

II. Réaction de déviation du complément. — Cette réaction est tout aussi limitée que la précédente : forte avec la souche homologue, la réaction est faible ou nulle avec les souches hétérologues et les souches de germes voisins.

Les réactions de déviation du complément ont été faites en utilisant des immunsérums de lapins, chauffés à 56° et comme antigènes des cultures en bouillon de vingt-quatre heures.

Avec les souches homologues, il n'est pas rare de voir des réactions positives avec des sérums dilués à 1/200; dans un seul cas nous avons obtenu un résultat positif avec un sérum dilué à 1/50 en présence d'une souche hétérologue (tableau V).

Chez l'homme nous n'avons pas réussi à obtenir de réactions de fixation du complément positives dans des cas de gangrène cutanée (obs. II et VI).

En résumé, ces résultats ne permettent pas de servir au diagnostic de l'espèce, ni même à l'individualisation de races sérologiques pas plus que l'agglutination.

III. Pouvoir anti-infectieux. — M. Milian est parvenu à obtenir un sérum de lapin antigangréneux spécifique vis-à-vis du bacille étudié; il a préservé et même guéri des lapins ayant reçu des doses mortelles de cultures pures de bacilles de la gangrène cutanée par l'injection sous-cutanée de sérums d'animaux immunisés.

Dans un cas où le lapin témoin était mort en quatre heures, un lapin de même poids fut guéri par l'injection sous-cutanée de 10 cent. cubes de sérum d'un lapin immunisé; cette injection avait été pratiquée une heure trois quarts après l'injection septique intraveineuse. Ce résultat fut obtenu avec un sérum préparé avec la souche homologue.

Nous avons repris cette expérience sur la souris en utilisant une souche virulente et des sérums différents; nous avons préféré la souris à tout autre animal pour doser ce pouvoir pathogène et pour doser le pouvoir anti-infectieux de nos sérums, car les résultats sont beaucoup plus constants avec la souris.

La souche VI après trois passages sur souris tuait cet animal régulièrement en vingt-quatre heures à la dose de 1/4 de centimètre cube. Nous avons utilisé la culture à la dose de 1/2 cent. cube après l'avoir mise en contact pendant une heure

avec le sérum à étudier; les injections ont été faites par voie sous-cutanée (les résultats sont exposés au tableau VI).

En somme, de nombreux sérums préparés avec des bacilles de la gangrène cutanée ont un pouvoir anti-infectieux important

TABLEAU VI. — **Pouvoir anti-infectieux.**

SOURIS	CULTURE souche VI en bouillon de 24 heures en cent. cube	SÉRUM	RÔLE PATHOGÈNE
1.	1/2	Sérum VI.	Aucune lésion.
2.	1/2	Sérum VI.	Aucune lésion.
3.	1/2	Sérum II.	Morte, 48 heures.
4.	1/2	Sérum II (préparé avec culture formolée).	Morte, 4 jours.
5.	1/2	Sérum II (préparé avec culture formolée).	Morte, 5 jours.
6.	1/2	Sérum XII.	Morte, 24 heures.
7.	1/2	Sérum XI.	Aucune lésion.
8.	1/2	Sérum XI.	Aucune lésion.
9.	1/2	Sérum pyocyanique (cas n° VI).	Morte, 7 jours.
10.	1/2	Sérum pyocyanique OA.	Morte, 24 heures.
11.	1/2	Sérum pyocyanique PeS.	Morte, 24 heures.
12.	1/2	0	Morte, 24 heures.
13.	1/2	0	Morte, 24 heures.

puisqu'ils neutralisent des doses mortelles de cultures à doses égales. Par contre, nous n'avons pas réussi à empêcher la production de lésions locales gangréneuses escarrotiques chez le cobaye par inoculation simultanée ou consécutive de sérum et de culture pathogène.

ESSAI DE CHIMIOTHÉRAPIE

Les résultats thérapeutiques obtenus chez une malade du Service de M. Ravaut, à l'hôpital Saint-Louis, par des injections intraveineuses d'arsénobenzol, alors qu'il n'existait pas de spirilles dans la plaie, nous ont incité, sur les conseils de M. Ravaut, à étudier expérimentalement l'action du 914 sur le bacille précédemment décrit.

Dans une première expérience, deux cobayes de même poids ont reçu chacun par voie sous-cutanée 1 cent. cube de la même culture en bouillon de vingt-quatre heures de bacilles (souche VI); l'un des deux a reçu aussitôt après par voie intraveineuse 1 centigramme de 914 dissous dans 1 cent. cube d'eau physiologique. Ce dernier a eu simplement un petit abcès enkysté, sans réaction inflammatoire de voisinage, alors que le témoin a présenté au bout de vingt quatre heures des lésions purpuriques étendues, de l'œdème, de la rougeur et, au bout de quarante-huit heures, une escarre de 5 centimètres de diamètre.

Cette expérience fut renouvelée sur 10 cobayes avec le même succès.

Cependant il faut insister sur la nécessité de pratiquer les injections de 914 très lentement, sinon l'animal présente des accidents de shock et dans ce cas l'escarre se produit toujours; elle dépasse même, en étendue, l'escarre des cobayes témoins.

Sur le lapin, les résultats sont identiques. Dans un cas, avec la même culture et la même dose : 3/4 de centimètre cube, le lapin témoin de 2 kilogr. 800 a eu une escarre de 12 centimètres sur 6 centimètres (fig. 10) alors que l'autre lapin pesant

Fig. 10. — Lapin ayant reçu 3/4 de centimètre cube de culture sept jours après l'inoculation. L'escarre s'est éliminée et a laissé une ulcération.

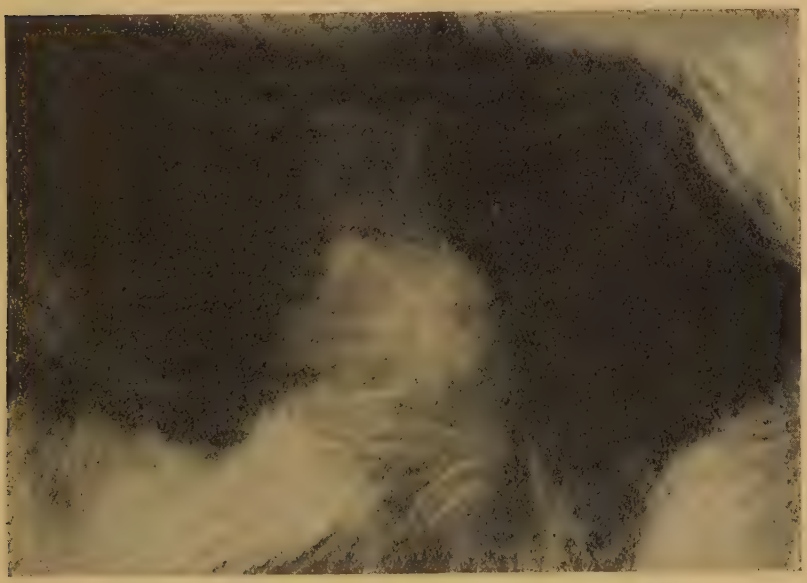

Fig. 11. — Lapin ayant reçu 3/4 de la même culture, mais traité par l'arsénobenzol intra-veineux sept jours après l'inoculation.

2 kilogr. 530 qui avait reçu par voie veineuse 2 centigr. 5 de 914 dissous dans 2 cent. cubes d'eau physiologique n'a présenté aucune escarre, ni même aucune lésion purpurique, tout s'est borné à un petit abcès enkysté (fig. 11).

Cette analogie entre les résultats cliniques et expérimentaux du traitement par l'arsénobenzol nous a semblé d'autant plus intéressante que, dans un cas comme dans l'autre, il n'existait pas de spirilles.

On ne peut donc pas admettre dans ces cas le rôle des spirilles pour expliquer la production de la gangrène, ni le rôle antispirillaire du 914 pour expliquer la guérison de ces gangrènes.

D'une façon générale, il nous semble que beaucoup d'auteurs concluent souvent trop facilement à la présence de spirilles par la simple constatation de l'action heureuse d'un traitement par l'arsénobenzol.

En réalité beaucoup de lésions gangréneuses sont liées à la présence du bacille décrit par M. Milian, elles sont améliorées par le 914, car le 914 agit directement sur ce bacille, comme le montrent les résultats expérimentaux.

D'autres bacilles d'ailleurs sont extrêmement sensibles à l'action de l'arsénobenzol, même *in vivo*, tel le bacille diphtérique qui reste cantonné parfois pendant de longues semaines dans le pharynx de certains porteurs de germes, et qui ne disparaît qu'à la suite d'attouchements à l'arsénobenzol (M. Ravaut).

PLACE DU MICROBE DANS LA SYSTÉMATIQUE

Le *bacillus gangrenæ cutis* (Milian) fait partie du vaste groupe des bacilles aérobies, anaérobies facultatifs ne conservant pas la coloration de Gram. Mais quelle est sa place dans ce groupe ?

Tout d'abord, nous pouvons le distinguer d'emblée des pasteurelles, malgré son aspect morphologique de cocco-bacille à coloration bipolaire et à centre clair, malgré quelques caractères culturaux voisins, tel le pouvoir saccharolytique. Le bacille de la gangrène cutanée pousse fort bien sur pomme de terre ; il pousse abondamment et rapidement sur eau de levure ; il liquéfie la gélatine, digère le lait. Enfin, ce bacille a un pouvoir pathogène très différent des pasteurelles, en particulier chez le lapin ; même quand il est très virulent et qu'il tue l'animal, on n'observe jamais ces abondantes suffusions sanguines, ces hémorragies et ces grosses lésions pulmonaires qui constituent les lésions habituelles des pasteurelles.

Le bacille de la gangrène cutanée semble faire partie du groupe des bacilles qui sont répandus sur le sol et dans les eaux.

Parmi ces germes, il est facile d'éliminer rapidement un des plus répandus : le pneumobacille de Friedländer, car le bacille de la gangrène cutanée n'est pas encapsulé ; il liquéfie habituellement la gélatine et n'attaque pas d'ordinaire le lactose ; enfin, le pouvoir pathogène est différent.

De même, la discussion de la parenté avec le *B. coli* ne nous retiendra pas longtemps, malgré le très grand nombre de races de *B. coli*, car ce dernier ne liquéfie pas la gélatine, attaque le

lactose, produit des gaz aux dépens de tous les sucres qu'il attaque et donne habituellement de l'indol ; enfin, le pouvoir pathogène est très différent.

Par contre, le *Bacillus gangrenæ cutis* se rapproche par ses caractères culturaux du groupe des *B. proteus* et par son pouvoir pathogène du groupe des bacilles pyocyaniques et fluorescents.

Le *Bacillus proteus* présente, en effet, des caractères morphologiques et culturaux d'une analogie frappante à ceux du bacille de la gangrène cutanée. L'un et l'autre ont la forme d'un bâtonnet mobile ayant parfois l'apparence d'un cocco-bacille, ou dans d'autres cas l'aspect de longs filaments de 80 μ de longueur, et même davantage. Les cils péritriches nombreux et longs sont à peu près identiques.

La similitude des caractères culturaux est plus frappante encore. Sur gélose, les 2 bacilles ont un caractère très particulier, qu'on a cru longtemps pathognomonique de l'espèce *proteus* : ils ont la faculté de grimper le long de la gélose, parfois même jusqu'en haut en vingt-quatre heures, en une couche homogène, ou plus habituellement en vagues concentriques. Cette culture grimpante constitue même, comme l'a montré Choukevitch, un procédé courant d'isolement du germe. Les cultures en bouillon ont le même aspect et une odeur putride assez analogue. Les pouvoirs protéolytique et saccharolytique sont à peu près les mêmes, et d'ailleurs assez variables d'une souche à l'autre.

L'absence habituelle de production d'indol ne constitue pas non plus un argument irréfutable contre l'hypothèse d'identité des 2 germes, puisqu'il existe des bacilles du type *proteus* ne donnant pas d'indol. De même, le pouvoir hémolytique du *B. proteus* n'est pas un caractère suffisant pour établir une différenciation absolue entre ces 2 germes.

Les caractères sérologiques ne permettent pas de solution du problème, car dans l'un et l'autre cas les sérums agglutinants sont presque toujours étroitement spécifiques ; ils limitent leur pouvoir à la souche homologue et ne donnent pas de caractères de groupes. Nous avons préparé dans ce but plusieurs sérums de lapins en partant de bacilles de la gangrène cutanée et de *B. proteus* isolés de l'intestin ou de plaies septiques ;

tous les résultats avec des souches hétérologues ont été négatifs. Van Loghen, Baudet et de Groot ont montré cependant que les *B. proteus* ne donnant pas d'indol, qu'ils ont étudiés, sont agglutinés plus ou moins énergiquement mais d'une façon constante par les sérums préparés avec des bacilles anindologènes, tandis que les bacilles indologènes ne sont pas agglutinés par ces sérums.

La réaction de fixation du complément est également à peu près constamment négative quand on utilise comme antigène un *B. proteus*, et comme anticorps un sérum préparé avec un bacille de la gangrène cutanée ou inversement.

Les épreuves de neutralisation croisée ne nous ont pas davantage donné la solution du problème, et ne nous ont pas permis d'assimiler d'une façon certaine le bacille de la gangrène cutanée au *B. proteus*.

Enfin, nous avons voulu essayer de reproduire les lésions cutanées du bacille de M. Milian avec le *B. proteus*, pensant que cette identité des lésions constituerait un argument de plus en faveur de l'identité des 2 germes.

Nous avons essayé, à plusieurs reprises, avec différentes souches de *B. proteus*, de reproduire des escarres ; nous n'y sommes jamais arrivé; d'ailleurs, d'après les descriptions classiques, d'après les travaux de MM. Lannelongue et Achard, de M. Albert Berthelot, le *B. proteus*, lorsqu'il est pathogène, donne des petits abcès ou entraîne la mort par septicémie avec ou sans localisations métastatiques; il ne cause pas d'escarre, tandis que le bacille de la gangrène cutanée en provoque constamment.

Le bacille pyocyanique, par contre, plus éloigné par ses caractères culturaux, se rapproche davantage du bacille de la gangrène cutanée par son pouvoir pathogène; plus virulent dans l'ensemble, le bacille pyocyanique entraîne souvent la mort du cobaye ou du lapin à la dose de 1/2 à 1 cent. cube par voie sous-cutanée; quand ce pouvoir pathogène s'atténue par vieillissement ou avec des souches moins virulentes, il est facile de reproduire la gangrène cutanée avec ces bacilles pyocyaniques. Souvent, en partant de colonies uniques en gélose profonde, isolées de pus de gangrène cutanée, nous avons trouvé un bacille Gram négatif que nous pensions être le

bacille de la gangrène cutanée; inoculé à l'animal, il provoquait, en effet, une escarre typique; mais l'étude des caractères culturaux ne tardait pas à montrer que le bacille était un B. pyocyanique typique : le bouillon se recouvrait en deux ou trois jours d'un anneau bleu verdâtre caractéristique de l'espèce pyocyanique.

Ces observations nous ont conduit à étudier systématique-

TABLEAU VII. — **Agglutination.**

	1/25	1/50	1/100	1/200	1/500	1/1.000	1/2.000	1/5.000
Sérum préparé avec souche XII + culture souche XII	+	+	+	+	+	+	+	0
Sérum préparé avec souche XI + culture souche XI	+	+	+	+	+	+	+	+?
Sérum préparé avec B. pyocyanique OA + culture B. pyocyanique OA	+	+	+	+	+	+	+	+
Sérum préparé avec B. pyocyanique PeS + culture B. pyocyanique PeS. . . .	+	+	+	+	+	+	+	0
Sérum préparé avec souche XI + culture B. pyocyanique PeS . . .	0	0	0	0	0	0	0	0
Sérum préparé avec B. pyocyanique OA + culture souche XII	0	0	0	0	0	0	0	0
Sérum préparé avec souche II + culture *B. proteus*	0	0	0	0	0	0	0	0

ment tous les B. pyocyaniques isolés des gangrènes cutanées ; avec toutes les souches étudiées (lorsqu'elles n'étaient pas très pathogènes et mortelles d'emblée), nous avons pu reproduire des gangrènes cutanées exactement identiques. Nous avons obtenu les mêmes lésions avec un B. pyocyanique isolé d'une appendicite gangréneuse (l'escarre sur le cobaye dépassait l'étendue d'une pièce de 5 francs : la dose de culture injectée avait été de 3/4 de centimètre cube).

L'analogie frappante du pouvoir pathogène des 2 germes nous a amené à étudier et à comparer les caractères culturaux

et sérologiques des 2 germes et, dans ce but, nous avons préparé des sérums anti-pyocyaniques en partant de souches isolées des gangrènes et de B. pyocyaniques de diverses origines (appendicite, plaies). Nous avons préparé des sérums avec le

TABLEAU VIII. — **Epreuve de sérum antiprotéasique.**

TUBES	GÉLATINE en centimètres cubes	EAU PHYSIOLOGIQUE en centimètres cubes	TOXINE PURE filtrée B. pyocyanique en centimètre cube	TOXINE AU 1/10 de B. pyocyanique en centimètre cube	TOXINE AU 1/20 de B. pyocyanique en centimètre cube	SÉRUM PRÉPARÉ avec *Bacillus gangrenæ cutis* souche II en centimètre cube	SÉRUM antipyocyanique en centimètre cube	SÉRUM antivibrion septique en centimètre cube	RÉSULTATS après 24 heures d'étuve
1	2	1,6	0,5						Liquéfaction.
2	2	1		1					Liquéfaction.
3	2	1			1				Gel?
4	2	1,3	0,5			0,2			Gel.
5	2	0,8		1		0,2			Gel.
6	2	0,8			1	0,2			Gel.
7	2	1,3	0,5				0,2		Gel.
8	2	0,8		1			0,2		Gel.
9	1	0,8			1		0,2		Gel.
10	2	1,3	0,5					0,2	Liquéfaction.
11	2	0,8		1				0,2	Liquéfaction.
12	2	0,8			1			0,2	Gel?
13	2	2							Gel.
14	2	1,8				0,2			Gel.
15	2	1,8					0,2		Gel.
16	2	1,8						0,2	Gel.

B. pyocyanique et avec le bacille de la gangrène cutanée isolés de la même lésion (malade de l'observation VI).

Les agglutinines restent étroitement liées à la souche homologue (tableau VII).

Pensant qu'il pouvait s'agir de B. pyocyaniques ayant perdu leur pigment, nous avons pratiqué les diverses épreuves conseillées par Gessard : cultures en bouillon, en eau peptonée, sur gélose pepto-glycérinée, sur pomme de terre glycérinée. Aucune des souches étudiées n'a donné de pigment bleu, même après quatre mois d'attente. Sur eau peptonée, quelques

cultures ont donné une teinte très légèrement verdâtre.

Nous avons également cultivé le bacille dans le milieu suivant pour chercher s'il ne pouvait pas récupérer un pigment fluorescent :

Succinate d'ammoniaque (en grammes)	3
Phosphate de potasse, —	5
Sulfate de magnésie, —	2,5
Eau, en centimètres cubes	1.000

Aucune des souches n'a présenté de pigment fluorescent, même en additionnant la culture de quelques gouttes de soude.

Par contre, nous avons été frappé de l'odeur qui se dégageait ainsi de la culture et qui rappelait à s'y méprendre l'odeur du *B. pyocyanique* en culture, ou dans les plaies.

Nous avons cherché également, comme le conseille Launoy, s'il ne s'agissait pas d'un bacille susceptible d'entrer dans l'espèce pyocyanique par les épreuves du sérum antiprotéasique. Les résultats ont été assez inconstants ; cependant, dans quelques cas, les sérums préparés avec des bacilles de la gangrène cutanée et des bacilles pyocyaniques ont empêché le pouvoir protéasique de la toxine pyocyanique, alors que d'autres sérums, tel un sérum préparé avec un vibrion septique, ne s'opposaient pas à ce pouvoir (tableau VIII).

ROLE DU BACILLE
DANS LES GANGRÈNES CUTANÉES

De tous les travaux bactériologiques ayant rapport aux gangrènes cutanées, il résulte que seul le bacille de Milian permet de reproduire constamment et régulièrement des escarres sur le cobaye et le lapin.

Ce bacille semble donc bien responsable de l'élément sphacèle dans les diverses lésions observées.

Dans les gangrènes primitives, le bacille peut-il à lui seul expliquer toute la pathogénie du processus infectieux? C'est peu probable ; il faudrait admettre alors une contamination massive par des bacilles virulents, analogue à celle que l'on réalise artificiellement par l'inoculation de cultures pures sous la peau de l'animal. Il semble plus probable d'admettre qu'il s'agit d'une infection secondaire à un processus ulcéreux méconnu, de même que dans les gangrènes consécutives à une dermatite ulcéreuse ou bulleuse le bacille de Milian se greffe secondairement sur des lésions préexistantes ; mais là encore il constitue un élément de gravité; il semble transformer en lésion gangréneuse une lésion simplement ulcéreuse, qui peut dès lors s'étendre indéfiniment en surface et qui a peu de tendance spontanée à la guérison.

Un bel exemple de cette évolution est fourni par l'observation V.

Au stade initial de phlyctène, le streptocoque existe seul dans les bulles à l'examen direct et en culture ; au stade de nécrose, il est associé au bacille de la gangrène cutanée.

Ce bacille peut en outre occasionner une septicémie mortelle.

Dans les gangrènes génitales, qu'il s'agisse de la gangrène foudroyante telle que l'a décrite Fournier, ou qu'il s'agisse de gangrènes atténuées (tout au moins en ce qui concerne les signes généraux), le *bacillus gangrenæ cutis* paraît jouer un rôle très important ; il y existe en très grande abondance et il est souvent très virulent. Pour M. Milian, qui s'est attaché depuis plusieurs années à l'étude de cette question, « la gangrène foudroyante des organes génitaux est une maladie idiopathique due à un germe idiopathique : le *bacillus gangrenæ cutis* ».

Dans les ulcères de jambe, surtout dans les formes qui s'accompagnent de petites zones sphacéliques escarrotiques, ce bacille existe fréquemment; bien entendu il n'intervient qu'à titre d'infection secondaire, mais il contribue certainement pour une large part à l'évolution lente, traînante, indéfinie, de ces ulcères.

CONCLUSIONS

1° Le bacille décrit par M. Milian, sous le nom de *Bacillus gangrenæ cutis*, se rencontre avec une extrême fréquence dans les gangrènes disséminées, primitives ou secondaires, de la peau, dans les gangrènes génitales, accessoirement dans les escarres de causes diverses et dans les ulcères de jambe.

2° Ce bacille est constamment pathogène localement pour le lapin et le cobaye. Par inoculation sous-cutanée de cultures pures, il produit des escarres sèches et noirâtres soit d'emblée, soit après un passage sur l'animal.

3° Le diagnostic en sera basé sur les caractères suivants : coccobacille faiblement mobile, Gram négatif, présentant souvent une coloration bipolaire, porteur de cils très longs et flexueux. En bouillon, il donne des cultures abondantes extrêmement fétides. Sur gélose, ensemencé dans l'eau de condensation, il grimpe jusqu'en haut de la surface inclinée en vingt-quatre heures. Anaérobie facultatif. Fortement protéolytique en général, il liquéfie la gélatine et digère le lait. Il attaque toujours la gélose glucosée tournesolée, ainsi que la gélose glycérinée, et reste habituellement sans action sur la gélose lactosée tournesolée. Il ne donne généralement pas d'indol. Il

n'est pas hémolytique *in vitro*, mais il est hémolytique *in vivo*. La gélose au rouge neutre est fragmentée et décolorée ; la gélose au plomb noircit. Enfin le pouvoir pathogène expérimental, par la reproduction d'escarres, constitue un gros appoint au diagnostic.

4° Par ses caractères culturaux, ce bacille doit être rapproché du groupe des *B. proteus*. Si par certains caractères, en particulier par le pouvoir pathogène expérimental, il présente des analogies avec le groupe des *B. pyocyaniques* et fluorescents, il n'en reste pas moins vrai qu'aucune souche n'a pu fournir de pigment bleu, ni même de pigment fluorescent ; il semble, par conséquent, impossible de l'assimiler à un *B. pyocyanique*. Il s'agit donc bien vraisemblablement d'une variété de *B. proteus*. Peut-être peut-on admettre un de ces nombreux cas de transformisme microbien, ce germe constituant une forme de transition entre ces deux groupes.

Les agglutinines et les sensibilisatrices sont habituellement rigoureusement spécifiques, propres à la souche envisagée et ne permettent pas de tirer des conclusions pour le diagnostic de l'espèce, ni même pour l'individualisation de races sérologiques. Les épreuves de neutralisation croisée sont également négatives.

5° Ce bacille doit être considéré la plupart du temps comme un germe d'infection secondaire, mais souvent responsable, à lui seul, de l'élément gangréneux des lésions qui, vraisemblablement, en resteraient au stade ulcéreux sans son intervention surajoutée.

Lorsqu'il est très virulent, il peut provoquer des septicémies mortelles.

6° Expérimentalement, la neutralisation du pouvoir infectieux peut être obtenue par un sérum spécifique préparé soit avec des microbes tués par chauffage, soit avec une culture formolée.

7° Les données expérimentales, en conformité avec les résultats thérapeutiques observés en clinique, ont montré que,

même en l'absence de toute infection spirillaire surajoutée, l'arsénobenzol intraveineux a une action empêchante sur le développement de la gangrène cutanée et une action curatrice sur la gangrène constituée par neutralisation de l'action du bacille précédemment décrit.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
Ch. ACHARD.

Vu : *Le Doyen de la Faculté,*
H. ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Université de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Auché, Contribution à l'étude de la pathogénie de la gangrène infectieuse disséminée de la peau. Congrès Obs., Gyn., Péd., Rouen, avril 1904.

Auché, Sur la bactériologie et la pathogénie de la gangrène infectieuse disséminée de la peau chez les enfants. *Gaz. Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 26 juin 1904.

Balzer, Mlle Moulard, Un cas de vaste gangrène phagédénique probablement causé par le *B. pyocyaneus* à la suite de la vaccine. *Bull. Acad. de Méd.*, Paris, 1916, p. 511-533.

Bartolomeo-Bisbini, I bacilli Piocianei in rapporto ai bacilli fluorescenti. *Annali d'Igiene*, 1921, p. 408.

Bathurst, Gangren of skin. *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 8 juillet 1911, p. 157.

Baumel (J.), Conception actuelle des infections gangréneuses des membres. *Rev. de Méd.*, Paris, 37, 1920, p. 179-191.

Bejarano y Hombria, Contribucion al estudio clinico y bacteriologico de los procesos gangrenosos genitales. *Archiv. Med. Cir. y Especialid.*, 28, 25 février 1928, p. 279-83.

Berthelot (Albert), Recherches sur quelques caractères du *Proteus vulgaris*. *Thèse Paris*, 1913.

Bloch (Marcel) et Schulmann, Notes sur quelques cas de gangrène du fourreau de la verge. *Soc. Dermat.*, séance 12 février 1920.

Bodin (E.), Gangrène foudroyante des organes génitaux externes chez la femme. *Presse Méd.*, 19 décembre 1928, p. 1611.

Bonnet, Gangrène cutanée primitive essentielle. *Lyon Méd.*, 12 août 1928, p. 181.

Bonnet et Bérard, Gangrène de la verge occasionnée par un chancre syphilitique. *Soc. Nat. de Méd. de Lyon*, 24 juin 1907.

Brocq, Gangrènes cutanées. Maladie pyocyanique. *Traité de Dermat. pratique*, 1, p. 634.

Carle, Des gangrènes multiples et primitives de la peau. *Ann. Dermat.*, 1902, p. 865.

Darier (J.), *Précis de Dermat.* Masson et Cie, 1928.

Daubresse-Morelle, de Frage, Lespinne, Dekeyser et Poirier, Gangrène cutanée infectieuse à forme phagédénique serpigineuse. *Bruxelles Méd.*, 1927, p. 638.

Davis, Dermatitis gangrœnosa. The Philadelphia dermatological Society, 21 janvier 1908. *Journ. of C. D.*, mai 1908, p. 204.

Dieulafoy, Gangrène foudroyante de la verge. Etude clinique et bactériologique. *Clinique Méd. de l'Hôtel Dieu*, **5**, 1906, p. 40.

Emery, Contribution à l'étude de la gangrène foudroyante des organes génitaux externes de l'homme. *Thèse Paris*, 1896.

Favreul et Fortineau, Traitement de quelques infections aiguës par un vaccin pyocyanique. *C. R. Soc. Biol.*, 8 avril 1922.

Fournier, Gangrène foudroyante de la verge. *Semaine Méd.*, 1883, p. 345, 1884, p. 69.

Gaté et Rousset, 2 cas de gangrène de la verge due à l'association fuso-spirillaire. *Ann. Dermat.*, février 1929, p. 151.

Gessard, Diagnose Bacille pyocyanique. *Ann. Inst. Past.*, 1919, p. 241.

Gessard, Technique d'identification des germes pyocyaniques. *Ann. Inst. Past.*, 1920, p. 88.

Gessard, Sur les bacilles pyocyanoïdes. *C. R. Acad. des Sciences*, 1920, p. 298

Gessard, Variété achromogène du Bacille pyocyanique. *C. R. Acad. Sciences*, 26 mai 1919, p. 1066-67.

Groen, Ueber Ecthyma gangroenosum. *Archiv. f. Dermat.*, mars 1911, p. 217.

Guillemot, Recherches sur la gangrène pulmonaire. *Thèse Paris*, 1898-1899.

Hitschmann et Kreibich. *Archiv. f. Dermat.* **4**, 1899, p. 82.

Hutinel, Gangrène disséminée de la peau. *Journ. Méd. et Chir. pratiques* 10 novembre 1911, p. 811.

Klinge, Experimental gangrene. *Journ. infectious Diseases*, juin 1923, p. 481.

Koniostein, Ulcus gangrenosum. *W. D. G.*, 25 octobre 1911.

Lacapère et Lenormant, A propos du traitement des gangrènes par l'arsénobenzol. *Presse Méd.*, 28 janvier 1915.

Lacassagne, Lebeuf et Rousset, Chancre syphilitique avec gangrène de la verge. Réunion Dermat. de Lyon, 21 mars 1929. *Bull. de la Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, n° 4, avril 1929, p. 331.

Laignel-Lavastine, Certaines gangrènes sont des syndromes sympathiques cutanés trophiques. *Bull. Méd. Paris*, **37**, 1924, p. 12-14.

Lannelongue et Achard, Sur les infections provoquées par les bacilles du groupe *Proteus* et sur les propriétés agglutinantes du sérum dans ces infections. *C. R. Acad. des Sciences*, 1896, p. 533.

Lardennois, Gangrènes, nécrobioses, infections gangréneuses. *Journ. Méd. fr.*, **12**, 1923, p. 59-62.

Launoy, Sur l'antiprotéase du bacille pyocyanique. *C. R. Soc. Biol.*, 22 mars 1919, p. 263-65.

Launoy et Lévy-Bruhl, Action du sérum des animaux infectés par le bacille pyocyanique sur la protéase de cette bactérie. *C. R. Soc. Biol.*, 6 décembre 1919, p. 1274-76.

Lesné, Lefèvre et Laffitte, Gangrène disséminée de la peau chez un scarlatineux au cours d'accidents sériques. Soc. Pédiatrie, 20 juin 1922.

Lortat-Jacob et Bureau, Un cas de gangrène de la verge guérie par le sérum anti-gangréneux. Soc. Dermat., 16 mai 1929.

Louste et Pinoche, 2 cas de gangrène génitale. Soc. Dermat. Séance 18 avril 1929.

Lowenfeld, Zur Bakterienflora des varikösen ulcus cruris. *Wien. Klin. Woch.*, 15 mai 1924, p. 502.

Macaigne, Infections à *proteus vulgaris*. *Traité de Méd.* Roger-Widal-Teissier, fasc. 1, p. 356.

MANGANOTTI, Gangrena cutanea simetrica di natura stafilococcia. *Dermosifiliografo*, an III, n° 1, janvier 1928, p. 26.

MATZENAUER, Sur la question et l'étiologie de la pourriture d'hôpital. Congrès Dermat., 1900.

MILIAN, Gangrène foudroyante des organes génitaux. *Bull. Soc. fr. de Dermat. et Syphil.*, Séance 16 mai 1929.

MILIAN, Le Bacille de la gangrène cutanée. *Paris Méd.*, 18 janvier 1930, p. 68.

MILIAN et DELARUE, Maladie de Duhring, transformation gangréneuse des érosions des pieds-mort par septicémie. *Revue fr. de Derm. et Vénér.*, 1927, p. 201.

MILIAN et DELARUE, Un bacille de la gangrène cutanée. Soc. Dermat., 12 mai 1927.

MILIAN, MOUQUIN, BABALIAN, Gangrène du fourreau de la verge. Soc. Dermat., 18 novembre 1920.

MILIAN et PÉRIN, Gangrène de la verge. Soc. Dermat., 7 juillet 1921.

MILIAN et PÉRIN, Gangrène foudroyante des organes génitaux externes. Reproduction expérimentale de la gangrène chez le lapin. Soc. Dermat., 8 juillet 1921.

MILIAN et RIVALIER, Gangrène cutanée de la jambe. Soc. Dermat., 6 juillet 1922, p. 231.

NATIVELLE, A propos d'une gangrène de la verge. Soc. Dermat., 16 mai 1929.

NICOLAS, LEBEUF et FROMENT, Un cas de gangrène localisé de la verge à colibacilles. Soc. Dermat. de Lyon, séance 23 mai 1929.

PERRY, Progressive ulceration of the skin associated with a diphteroid bacillus. *Journ. Royal Army Med. Corps*, 42, mai 1924, p. 344-46.

PURSER, Epidemic of gangrenous dermatis. *Quarterly Journ. of Med.*, London, juillet 1912.

RAVAUT, Gangrène foudroyante de la verge jugulée par le salvarsan. Soc. Dermat., février 1914.

RAVAUT, Traitement des blessures gangréneuses par les injections intraveineuses et les applications locales d'arsénobenzol. *Presse Méd.*, 3 décembre 1914.

RENAULT (J.), Gangrène disséminée de la peau. *Traité des maladies de l'enfance* de MM. Grancher, Comby et Marfan.

SACQUÉPÉE, DE LAVERGNE et A. DEHORNE, Infection à *proteus* des plaies de guerre. *C. R. Soc. Biol.*, 9 novembre 1918.

SAVILL (A.), Case of multiple rodent ulcer. *Proceed royal Soc. of Med.*, mars 1920, p. 54.

SCHMIZ, Ueber spontane Gangrän bei Jugendlichen. *Med. Klin.*, n° 19, 1910.

SÉZARY, P. LEFÈVRE et G. LÉVY, Etude clinique et bactériologique d'une forme spéciale de gangrène cutanée. Soc. Dermat., et Syphil., 16 janvier 1930.

SPILLMANN, THIRY, BENECH, La gangrène spontanée des organes génitaux chez l'homme et chez la femme. *Paris Méd.*, mars 1913, p. 319.

STEPHANSKY, Une maladie aigüe épid. gangréneuse des organes génitaux internes des enfants. *Deutsche Med. Woch.*, 7 mars 1924, p. 305.

THIBAULT et SCHULMANN, Gangrène foudroyante des bourses par infection anaérobie. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 31 janvier 1919.

TIXIER, Les affections gangréneuses médicales. *Journ. Méd. fr.*, février 1923, p. 528.

VEILLON, Infections putrides et gangréneuses. *Traité Méd.* Roger-Widal-Teissier, fasc. 1, p. 361.

VEILLON et HALLÉ, *Ann. Dermat.*, 1901, p. 401-407 et 408.

VENTURI (T.), Sorra un caso di gangrena acuta dei genitales sequita de morte. *F. Ital. di dermat. et sifilogia*, **70**, 1929, p. 470.

WEINBERG, Le sérum anti-gangréneux et son emploi en thérapeutique. *Journ. Méd. fr.*, février 1923.

WEINBERG et OTELESCO, *B. Proteus* des plaies de guerre. *C. R. Soc. Biol.*, séance 19 mars 1921, p. 535.

WEINBERG et SEGUIN, *La gangrène gazeuse*, Paris, 1918, Masson.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11
Historique 14
Observations cliniques 19
Étude du bacille 24
I. Caractères morphologiques 24
Coloration 24
Mobilité 24
II. Caractères des cultures 25
III. Milieux anaérobies 29
Isolement 29
IV. Vitalité 30
V. Action sur les composés organiques 30
1° Production d'indol 30
2° Propriétés protéolytiques 30
3° Propriétés saccharolytiques 32
4° Propriétés hémolytiques 32
VI. Action réductrice 32
Rouge neutre 32
Production d'hydrogène sulfuré 32
Pouvoir pathogène 33
Cobaye 33
Lapin 36
Souris 38
Toxine 39
Modifications de la virulence 41
Anatomie pathologique 43
I. Lésions macroscopiques 43
II. Lésions microscopiques 44
1° Lésions locales 44
2° Examen histologique des organes 46
Foie 46
Rate 47

Sérologie 49
I. Agglutinations 49
II. Réaction de déviation du complément. 52
III. Pouvoir anti-infectieux. 52
Essai de chimiothérapie. 54
Place du microbe dans la systématique. 57
Rôle du bacille dans les gangrènes cutanées. 63
Conclusions 65
Index bibliographique 69

33325. — Imprimerie de la Cour d'Appel, 1, rue Cassette, Paris. — 1930.